

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-071350

(43)Date of publication of application : 16.03.1999

(51)Int.Cl.

C07D211/52
A61K 31/445
A61K 31/445
A61K 31/445
A61K 31/445
A61K 31/445
A61K 31/445
A61K 31/445
A61K 31/445
C07D211/62
C07D211/70
C07D401/06
C07D401/12
C07D401/14
C07D413/06

(21)Application number : 10-168003

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 16.06.1998

(72)Inventor : KATOU KANEYOSHI
TSUKAMOTO TETSUYA
HONDA SUSUMU
WATABE MASAKAZU

(30)Priority

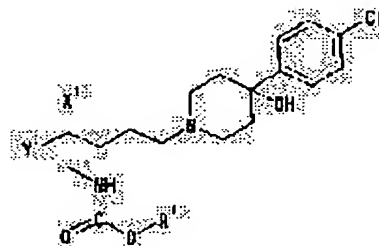
Priority number : 09160260 Priority date : 17.06.1997 Priority country : JP

(54) HYDROXYPIPERIDINE COMPOUND AND AGENT THEREOF

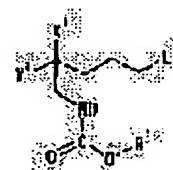
(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound having MIP- /RANTES receptor antagonism, and useful for preventing and treating diseases such as allergic diseases, inflammatory diseases and multiple sclerosis.

SOLUTION: This new compound is shown by formula I [X1 and Y1 are each a (halogen-substituted) phenyl or pyridyl; R1 is a (halogenated) 1-6C alkyl or the like], e.g. 1-(t-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl N-[5-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidino]-2,2-diphenylpentyl]carbamate. The compound of formula I is obtained by conventional alkylation of the amino group between a compound of formula II (L1 is an eliminable group) and a compound of formula III. This new compound is useful for preventing and treating, in particular, such diseases as bronchial asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis, arteriosclerosis, arthrorheumatism, and nephritis.



I



II



III

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-71350

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月16日

(51) Int. Cl.

C07D211/52

A61K 31/445

識別記号

AAB

ABE

ABF

ABG

F I

C07D211/52

A61K 31/445

AAB

ABE

ABF

ABG

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全39頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-168003

(22) 出願日 平成10年(1998) 6月16日

(31) 優先権主張番号 特願平9-160260

(32) 優先日 平9(1997) 6月17日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 加藤 金芳

兵庫県川西市丸山台2丁目2番地40

(72) 発明者 塚本 徹哉

兵庫県明石市魚住町西岡2376番地の7

(72) 発明者 本多 進

兵庫県西宮市泉町6番22号

(72) 発明者 渡部 正教

大阪府吹田市山田南50番1号 武田薬品吹田寮内

(74) 代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

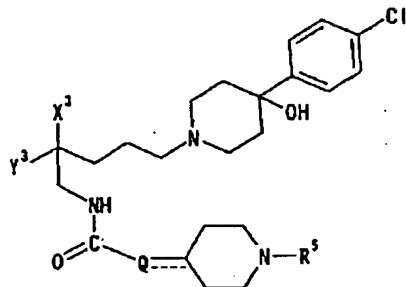
(54) 【発明の名称】 ヒドロキシピペリジン化合物およびその剤

(57) 【要約】

【課題】 MIP-1 α /RANTES 受容体拮抗作用を有する新規化合物を提供する。

【解決手段】 (1) 式

【化1】



【式中、X³ および Y³ はそれぞれ同一または異なって、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基を示し、

【化2】

は単結合または二重結合を示し、Qは-(CH₂)_n-

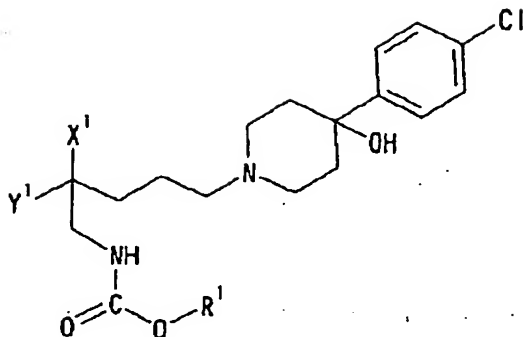
(nは1ないし3の整数を示す) または-(CH₂)_m-CH= (mは0ないし2の整数を示す) を示し、R⁵ は水素原子またはC₁₋₄ アルコキシカルボニル基を示す。】で表される化合物またはその塩など。

【効果】 上記製剤は、優れたMIP-1 α /RANTES 受容体拮抗作用を有する。

【特許請求の範囲】

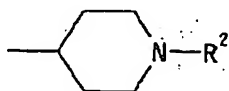
【請求項1】式

【化1】



【式中、X¹ および Y¹ はそれぞれ同一または異なって、ハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基を示し、R¹ はハロゲン化されていてもよいC₁-₆アルキル基または式

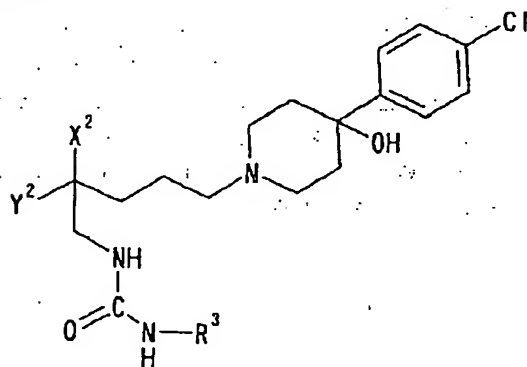
【化2】



【式中、R² は水素原子、C₁-₆アルコキシカルボニル、モノ-C₁-₆アルキルカルバモイル、ジ-C₁-₆アルキルカルバモイル、ハロゲン原子で置換されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいイソニコチノイル基を示す）で表される基を示す。】で表される化合物またはその塩。

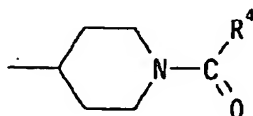
【請求項2】式

【化3】



【式中、X² および Y² はそれぞれ同一または異なって、ハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基を示し、R³ はヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁-₆アルキル基または式

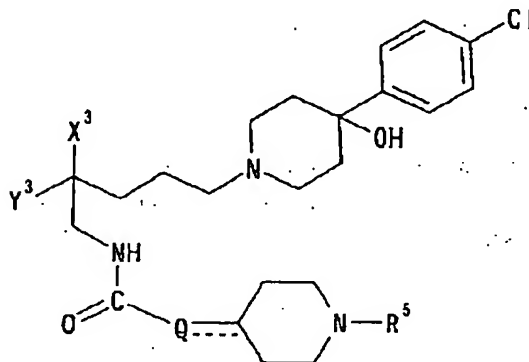
【化4】



(式中、R⁴ は (1) ヒドロキシ、C₁-₆アルキルカルボニルオキシおよびピリジルから選ばれる置換基を有していてもよいC₁-₆アルキル基、(2) ハロゲン原子またはピロリジニルで置換されていてもよいC₁-₆アルコキシ基、(3) 置換基を有していてもよいピリジル基または(4) 置換基を有していてもよいフェニル基を示す。) で表される基を示す。但し、R⁴ がヒドロキシ基で置換されたプロピルまたはブチルである時、X¹ および Y¹ の少なくとも一方がハロゲン原子で置換されたフェニル基またはピリジル基を示す。】で表される化合物またはその塩。

【請求項3】式

【化5】



【式中、X³ および Y³ はそれぞれ同一または異なって、ハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基を示し、

【化6】

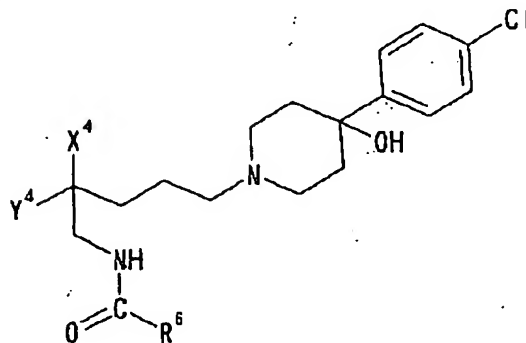
---は単結合または二重結合を示し、



は-(CH₂)ₙ- (nは1ないし3の整数を示す) または-(CH₂)ₘ-CH= (mは0ないし2の整数を示す) を示し、R⁵ は水素原子またはC₁-₆アルコキシカルボニル基を示す。】で表される化合物またはその塩。

【請求項4】式

【化7】



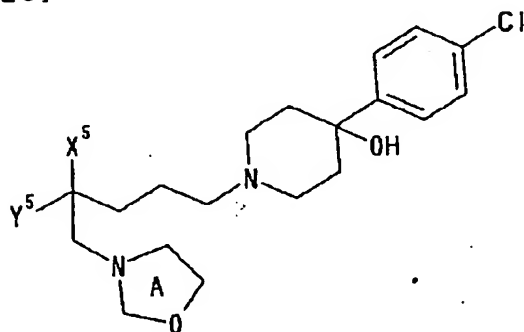
【式中、X⁴ および Y⁴ はそれぞれ同一または異なって、

3

ハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基を示し、R'は①C₁-, アルキル基、②ハロゲン原子で置換されていてもよいニコチノイルあるいはイソニコチノイルで置換されたピペリジノ基、③置換基を有していてもよいピリジル基または④C₁-, アルコキシカルボニルで置換されたピペリジノ基を示す。但し、R'がメチル基の時、X'およびY'の少なくとも一方がハロゲン原子で置換されたフェニル基を示すか、あるいは共にピリジル基を示す。]で表される化合物またはその塩。

【請求項5】式

【化8】



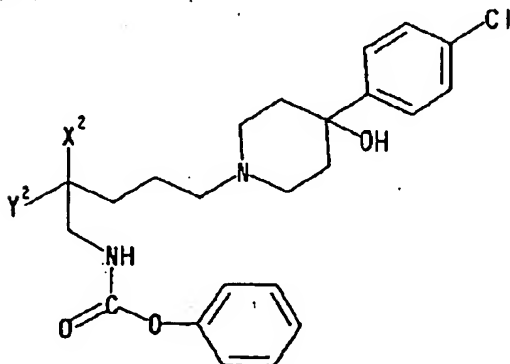
【式中、X'およびY'はそれぞれ同一または異なって、ハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基を示し、A環はハロゲン原子、オキソ基、ハロゲン化されていてもよいC₁-, アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC₁-, アルコキシ基で置換されていてもよい。]で表される化合物またはその塩。

【請求項6】請求項1ないし5のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項7】請求項1ないし5のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有してなるMIP-1α/RANTES受容体拮抗剤。

【請求項8】式

【化9】



【式中、各記号は請求項2記載と同意義を示す。]で表される化合物と
NH₂ R'

4

【式中、R'は請求項2記載と同意義を示す。]で表される化合物とを塩基存在下に反応させることを特徴とする請求項2記載の化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、MIP-1α/RANTES受容体拮抗作用を有し、医薬とりわけアレルギー性疾患（例えば、気管支喘息、アトピー性皮膚炎など）、炎症性疾患（例えば、動脈硬化症、関節リウマチなど）、多発性硬化症などの予防・治療に有用な新規化合物およびその剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ケモカイン（chemokine）は白血球の走化性（chemotaxis）を調節する一群のサイトカインを指し、他のサイトカインとともに炎症の急性期及び慢性期においてその病態の進展・増悪に関与していることが近年明らかにされつつある。ケモカインの中でもRANTES（Regulated on activation, normal T expressed and secreted）およびMIP-1α（Macrophage inflammatory protein-1α）はいわゆるC-Cケモカイン類に属し、主に、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球に作用して、遊走活性を高めるほか、脱顆粒、種々の炎症メディエーターの放出など直接的な白血球活性化作用を示すことが知られている（クリニカルイムノセラピー 第4巻、1-8頁、1995年）。なかでも、リウマチ患者滑液中（クリニカル & エクスペリメンタル イムノロジー 第101巻、398頁、1995年およびランセット 第343巻、547頁、1994年）や動脈硬化症巣においてRANTESの遺伝子発現量の増加が観測されている。また、マウスにMIP-1α抗体投与によって、関節炎の発症を遅らせ、さらに症状も寛解されたことが報告されている（ザ ジャーナル オブ アメリカン ソサエティ フォー クリニカル インベスティゲーション 第95巻、2868頁、1995年）。しかし、抗体は一般的に高分子であり、経口吸収性、安定性に問題があることが知られている。

【0003】MIP-1α/RANTES受容体はMIP-1α、RANTESあるいはMCP-3（monocyte chemoattractant protein-3）などのケモカインの共通の受容体（CCR1と名付けられている；ネチャー メディシン（Nature Medicine）, 第2巻、1174頁、1996年）であることが明らかにされている。上記CCR1受容体拮抗作用薬として、すでにRANTESなどに対するペプチド型の拮抗薬が知られてはいる【ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー（Journal of Biological Chemistry）, 271巻、10512-10527頁、1996年】が、ペプチド型の拮抗薬には経口吸収性、安定性などの問題があることが知られている。また、好酸球および好塩基球は炎症部位への集合と活性化によって種々のアレルギー性疾患や炎

症性疾患の発症・進展・増悪にかかわっていることが明らかにされつつあり、上記ケモカイン類の作用を阻害すれば、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、動脈硬化症、関節リュウマチなどの免疫系疾患の予防・治療につながると考えられている(クリニカル イムノセラピー、第4巻、1-8頁、1995年)。しかしながら、現在まだかかる阻害剤の報告はない。

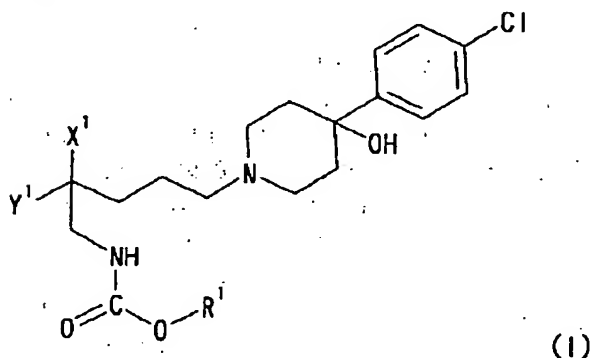
【0004】

【発明が解決しようとする課題】MIP-1 α /RANTES受容体拮抗剤、ならびにRANTESまたはMIP-1 α によって惹起される疾患を予防・治療する優れた臨床上の効果を有する新しい薬剤の開発が望まれている。

【0005】

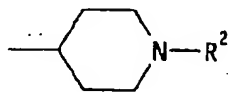
【課題を解決するための手段】本発明者らは、種々検討した結果、(1)式

【化10】



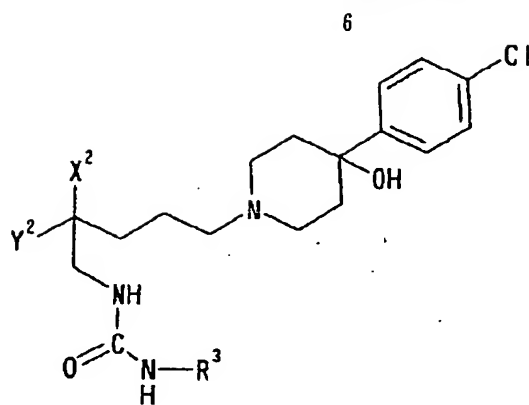
【式中、X¹およびY¹はそれぞれ同一または異なって、それぞれハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基を示し、R¹はハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基または式

【化11】



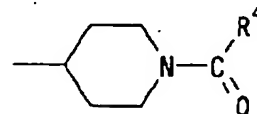
【式中、R²は水素原子、C₁₋₆アルコキシカルボニル、モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、ハロゲン原子で置換されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいイソニコチノイル基を示す)で表される基を示す。】で表される化合物、(2)式

【化12】



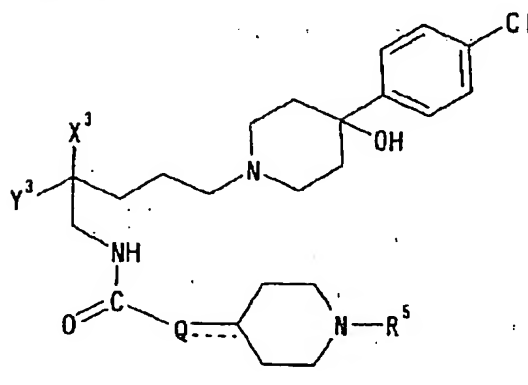
【式中、X¹およびY¹はそれぞれ同一または異なって、ハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基を示し、R¹はヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基または式

【化13】



【式中、R⁴は(1)ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシおよびピリジルから選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、(2)ハロゲン原子またはピロリジニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(3)置換基を有していてもよいピリジル基または(4)置換基を有していてもよいフェニル基を示す。)で表される基を示す。但し、R¹がヒドロキシ基で置換されたプロピルまたはブチルである時、X¹およびY¹の少なくとも一方がハロゲン原子で置換されたフェニル基またはピリジル基を示す。】で表される化合物、(3)式

【化14】



【式中、X¹およびY¹はそれぞれ同一または異なって、ハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基を示し、

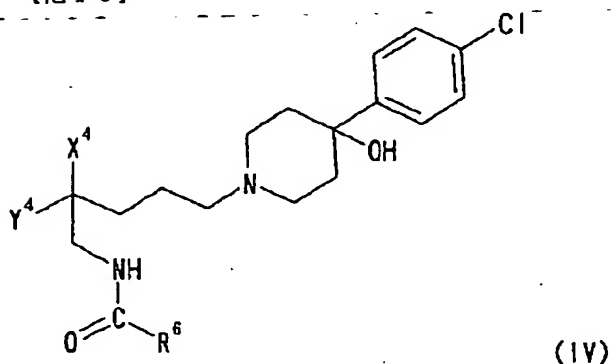
【化15】

---は単結合または二重結合を示し、

—Q—

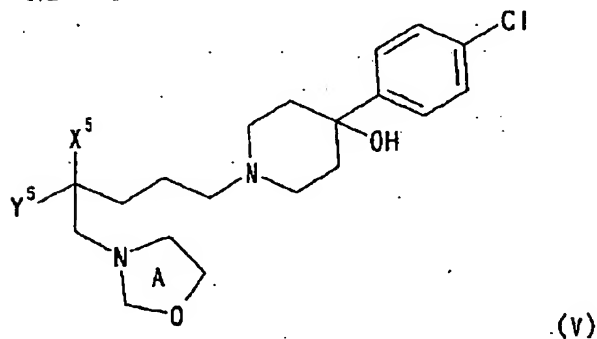
7

は $-(CH_2)_n-$ (n は 1 ないし 3 の整数を示す) または $-(CH_2)_m-CH=$ (m は 0 ないし 2 の整数を示す) を示し、 R^1 は水素原子または C_{1-4} アルコキシカルボニル基を示す。] で表される化合物、(4) 式 [化 16]



[式中、 X^4 および Y^4 はそれぞれ同一または異なって、ハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基を示し、 R^6 は ① C_{1-4} アルキル基、② ハロゲン原子で置換されていてもよいニコチノイルあるいはイソニコチノイルで置換されたピペリジノ基、③ 置換基を有していてもよいピリジル基または ④ C_{1-4} アルコキシカルボニルで置換されたピペリジノ基を示す。但し、 R^6 がメチル基の時、 X^4 および Y^4 の少なくとも一方がハロゲン原子で置換されたフェニル基を示すかあるいは共にピリジル基を示す。] で表される化合物、および (5) 式

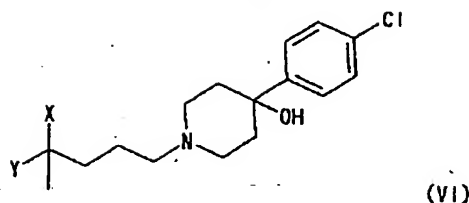
[化 17]



[式中、 X^5 および Y^5 はそれぞれ同一または異なって、ハロゲン原子でそれぞれ置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基を示し、A 環はハロゲン原子、オキソ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ基で置換されていてもよい。] で表される化合物またはそれらの塩を初めて合成し、得られた化合物がその化学構造の一部分として有している式

[化 18]

8



[式中、 X および Y はそれぞれ同一または異なって、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基を示す。] で示される基の特異な化学構造に基づいて、予想外にも優れた MIP-1 α /RANTES 受容体拮抗作用を有しており、MIP-1 α および、または RANTES によって惹起される疾患に対して臨床で優れた予防・治療効果を有していることを見だし、これらに基づいて本発明を完成した。

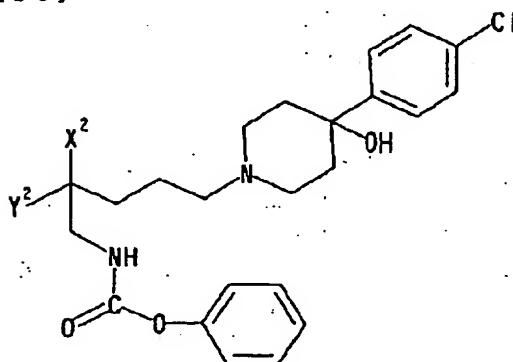
[0006] すなわち、本発明は、(1) 化合物 (I) またはその塩、(2) 化合物 (II) またはその塩、

(3) 化合物 (III) またはその塩、(4) 化合物 (I

V) またはその塩、(5) 化合物 (V) またはその塩、

(6) 上記第 (1) ないし (5) 項のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物、(7) 上記第 (1) ないし (5) 項のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有してなる MIP-1 α /RANTES 受容体拮抗剤、および (8) 式

[化 19]



[式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物と

NH_2 、 R^1

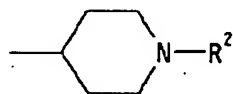
[式中、 R^1 は前記と同意義を示す。] で表される化合物とを塩基存在下に反応させることを特徴とする上記第 (2) 項記載の化合物の製造法などに関する。

[0007] 本明細書中で用いられる用語「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素などがあげられる。本明細書中で用いられる用語「 C_{1-4} アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。前記式 (I) ないし (VI) 中、 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 Y 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、および Y^5 は「それぞれハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル

ル基またはピリジル基」を示す。該「ハロゲン原子」としては、フッ素または塩素などが好ましく用いられる。該「ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素など）を置換基として有していてもよいフェニル基などがあげられ、好ましい具体例としては、例えば、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニルなどがあげられる。なかでもフェニルまたは4-フルオロフェニルなどが好ましく用いられる。該「ハロゲン原子で置換されていてもよいピリジル基」としては、例えば、1ないし2個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素など）を置換基として有していてもよいピリジル基などがあげられ、無置換のピリジル基（例えば、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジルなど）が好ましく、なかでも2-ピリジルなどが好ましく用いられる。X, X', X¹, X², X³, X⁴, Y, Y', Y¹, Y², Y³, Y⁴, およびY⁵として好ましくはフェニル、4-フルオロフェニルまたは2-ピリジルなどがあげられる。X'およびY'として好ましくは、共にフェニルである場合などがあげられ、X¹およびY¹として好ましくは、①共にフェニル、②一方がフェニルで他方が2-ピリジル、③一方がフェニルで他方が4-フルオロフェニル、④共に2-ピリジル、⑤一方が2-ピリジルで他方が4-フルオロフェニルまたは⑥共に4-フルオロフェニルである場合などがあげられ、X²およびY²として好ましくは、共にフェニルである場合などがあげられ、X³およびY³として好ましくは、①共にフェニル、②一方がフェニルで他方が2-ピリジル、③一方がフェニルで他方が4-フルオロフェニル、④共に2-ピリジル、⑤一方が2-ピリジルで他方が4-フルオロフェニルまたは⑥共に4-フルオロフェニルである場合などがあげられ、X⁴およびY⁴として好ましくは、共にフェニルである場合などがあげられる。

【0008】上記式(I)中、R¹はハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基または式

【化20】



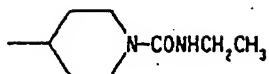
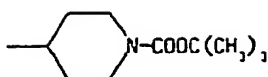
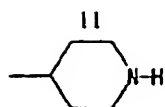
(式中、R¹は水素原子、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、ハロゲン原子で置換されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいイソニコチノイル基を示す)で表される基を示す。

【0009】R¹で示される「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ

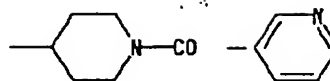
素など）を有していてもよいC₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）などがあげられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどがあげられる。なかでもメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピルなどのハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基などが好ましく、特に2-クロロエチルなどが好ましい。

【0010】上記式(I)中、R²は水素原子、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、ハロゲン原子で置換されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいイソニコチノイル基を示す。R²で示される「C₁₋₆アルコキシカルボニル」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどがあげられ、なかでもtert-ブトキシカルボニルなどが好ましい。R²で示される「C₁₋₆アルキルカルバモイル」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、またはジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジ-C₁₋₆アルキルカルバモイルなどがあげられ、なかでもエチルカルバモイルなどが好ましい。R²で示されるハロゲン原子で置換されていてもよいニコチノイル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよいニコチノイル基などがあげられ、ニコチノイル基などが好ましい。R²で示される「ハロゲン原子で置換されていてもよいイソニコチノイル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよいイソニコチノイル基などがあげられ、イソニコチノイル基などが好ましい。R²としては、水素原子、tert-ブトキシカルボニル、エチルカルバモイルまたはニコチノイル基などが好ましく用いられる。R²としては、2-クロロエチル、

【化21】



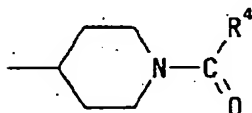
または



などが好ましく用いられる。

【0011】上記式(II)中、R¹はヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基または式

【化22】



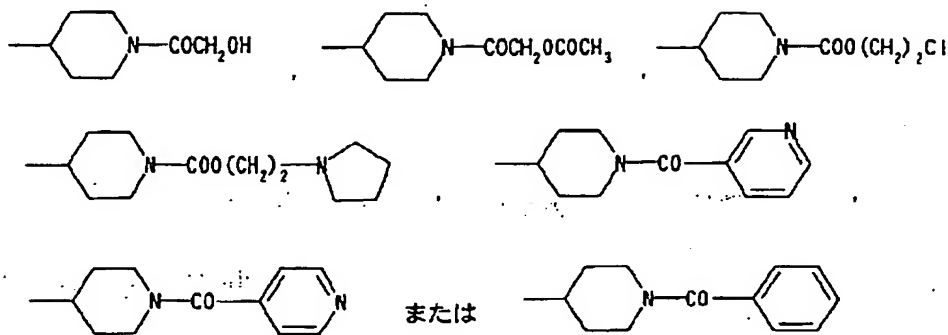
【式中、R¹は(1)ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシまたはピリジルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(2)ハロゲン原子またはピロリジニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(3)置換基を有していてもよいピリジル基または(4)置換基を有していてもよいフェニル基を示す。】で表される基を示す。R¹で示される「ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどがあげられ、なかでもメチル、3-ヒドロキシプロピルなどが好ましく用いられる。R¹で示される「ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシまたはピリジルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」において、C₁₋₆アルキル基が置換基として有する「ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシまたはピリジル」はC₁₋₆アルキル基の置換可能な位置にそれぞれ同一または異なっていないし3個有していてもよい。R¹で示される「ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシまたはピリジルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」において、C₁₋₆アルキル基が置換基として有する「C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ」としては、例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ、tert-ブチルカルボニルオキシなどがあげられ、なかでもアセトキシなどが好ましく用いられる。R¹で示される「ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシまたはピリジルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」において、C₁₋₆アルキル基が置換基として有するピリジルとしては、例えば2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジルなどがあげられ、2-ピリジルなどが好ましく用いられる。R¹で示される「置換基を有していてもよいピリジル基」

10 は、環上の置換可能な位置に置換基を1ないし3個、好ましくは1ないし2個有していてもよいピリジル基(例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)を示し、置換基としては、例えば、(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(iii)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(iv)C₁₋₆アルキレンジオキシ基、(v)シアノ基、(vi)ヒドロキシ基などがあげられる。該「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」としては、上記R¹で示されるハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」で例示したものと同様なものなどが用いられる。該「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基」としては、例えば1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどのC₁₋₆アルコキシ基など)などがあげられ、具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2-クロロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげられる。該「C₁₋₆アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシなどがあげられる。R¹で示される「置換基を有していてもよいピリジル基」の好ましい例としては、無置換のピリジル基(特に、3-ピリジル、4-ピリジル)などがあげられる。R¹で示される「置換基を有していてもよいフェニル基」としては、例えば、環上の置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよいフェニル基などがあげられ、置換基としては、上記「置換基を有していてもよいピリジル基」の置換基として例示したものと同様なものなどが用いられる。「置換基を有していてもよいフェニル基」の好ましい例としては、無置換のフェニル基などがあげられる。

【0012】R¹として好ましくは、ヒドロキシメチル、アセトキシメチル、2-クロロエトキシ、2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ、ピリジル(特に、3-ピリジル、4-ピリジル)またはフェニルなどがあげら

れる。R'として好ましくは、メチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシメチル、

【化 2 3】



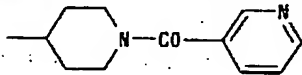
などがあげられる。

【0 0 1 3】上記式 (III) 中、

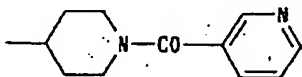
【化 2 4】

は単結合または二重結合を示す。上記式 (III) 中、Q は $-(CH_2)_n-$ (n は 1 ないし 3 の整数を示す) または $-(CH_2)_m-CH=$ (m は 0 ないし 2 の整数を示す) を示す。n としては、1 が好ましく、m としては、0 である場合が好ましい。上記式 (III) 中、R' は水素原子または C_{1-} 、アルコキシカルボニル基を示す。該「 C_{1-} 、アルコキシカルボニル基」としては、例えば、上記 R' で例示した「 C_{1-} 、アルコキシカルボニル基」と同様なものなどがあげられ、なかでも、tert-ブトキシカルボニルが好ましく用いられる。R' としては、水素原子または tert-ブトキシカルボニルが好ましい。

【0 0 1 4】上記式 (IV) 中、R' は ① C_{1-} 、アルキル基、② ハロゲン原子で置換されていてもよいニコチノイル 30



などがあげられる。該「置換基を有していてもよいピリジル基」は環上の置換可能な位置に置換基を 1 ないし 3 個、好ましくは 1 ないし 2 個有していてもよいピリジル基を示し、置換基としては、例えば、(i) ハロゲン原子、(i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-} 、アルキル基、(i i i) ハロゲン化されていてもよい C_{1-} 、アルコキシ基、(i v) C_{1-} 、アルキレンジオキシ基、40 (v) シアノ基、(v i) ヒドロキシ基などがあげられ

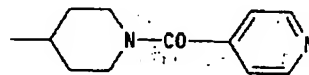


などがあげられる。

【0 0 1 5】上記式 (V) 中、A 環の置換基としてはハロゲン原子、オキソ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-} 、アルキル基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-} 、アルコキシ基を示す。これらの置換基は A 環上の置換可能な位置に 1 または 2 個置換していてもよい。A 環の置換 50

ルまたはハロゲン原子で置換されていてもよいイソニコチノイルで置換されたピペリジノ基、③ 置換基を有していてもよいピリジル基または ④ C_{1-} 、アルコキシカルボニルで置換されたピペリジノ基を示す。R' で示される「 C_{1-} 、アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、なかでもメチルが好ましい。該「ハロゲン原子で置換されていてもよいニコチノイル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいイソニコチノイルで置換されたピペリジノ基」としては、例えば、環上の置換可能な位置に 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) で置換されていてもよいニコチノイル基またはイソニコチノイル基を 1 ないし 2 個置換基として有するピペリジノ基などがあげられ、具体的には、

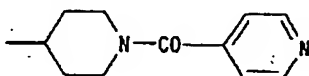
【化 2 5】



または

る。該「 C_{1-} 、アルコキシカルボニルで置換されたピペリジノ基」としては、例えば、環上の置換可能な位置に C_{1-} 、アルコキシカルボニル (例、アセトキシ、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど) を 1 ないし 2 個置換基として有するピペリジノ基などがあげられる。R' として好ましくは、メチル、3-ピリジル、エトキシカルボニル-ピペリジノ、

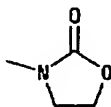
【化 2 6】



または

基として示される「ハロゲン化されていてもよい C_{1-} 、アルキル基」としては、例えば、前記 R' で示される「ハロゲン化されていてもよい C_{1-} 、アルキル基」として例示したものと同様のものなどがあげられる。A 環の置換基として示される「ハロゲン化されていてもよい C_{1-} 、アルコキシ基」としては、例えば、前記 R' で示され

る「置換基を有していてもよいピリジル基」の「置換基」としてあげた「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基」として例示したものと同様のものなどがあげられる。A環としては、例えば



などが好ましく用いられる。

【0016】好ましい化合物の具体例としては、例えば、1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル

N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート、ピペリジン-4-イル N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート、1-(N-エチルカルバモイル) ピペリジン-4-イル N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート、1-(ニコチノイル) ピペリジン-4-イル N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル) アミノカルバメート、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)-3-(1-(2-クロロエチルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) ウレア、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)-3-(1-(アセトキシアセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)-3-(1-(ニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)-3-(1-(イソニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)-3-(1-(ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ウレア、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)-3-(1-(2-ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)-3-(1-(2-ピロリジン-1-イル) エチルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) ウレア、N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル) ニコチンアミド、2-クロロエチル (5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチルアミノ) カルバメート、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)-4,5-ジヒドロ-2-オキサゾロン、2-(1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) -N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリ

ジノ)-2,2-ジフェニルペンチル) アセタミド、2-(1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イリデン) -N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル) アセタミド、N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)-2-(ピペリジン-4-イル) アセタミド、

【0017】N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)-2-(ピペリジン-4-イリデン) アセタミド、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル) ウレア、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンチル)-3-(1-(ニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンチル)-3-(1-(イソニコチノイル-4-イル) ウレア、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンチル)-3-(1-(3-ピリジル) アセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンチル)-3-(1-(4-ピリジル) アセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア、N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンチル)-1-(ニコチノイル) ピペリジンカルボキサミド、N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル) ペンチル)-1-(イソニコチノイル) ピペリジンカルボキサミド、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジ(2-ピリジル) ペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル) ウレア、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジ(2-ピリジル) ペンチル)-3-(1-(ニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジ(2-ピリジル) ペンチル)-3-(1-(イソニコチノイル-4-イル) ウレア、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジ(2-ピリジル) ペンチル)-3-(1-(3-ピリジル) アセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア、1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジ(2-ピリジル) ペンチル)-3-(1-(4-ピリジル) アセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア、

【0018】N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジ(2-ピリジル) ペンチル)-1-(ニコチノイル) ピペリジンカルボキサミド、N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジ(2-ピリジル) ペンチル)-1-(イソニコチノイル) ピペリジンカルボキサミド、N-(5-(4-(4-クロロ

フェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ジ (2-ピリジル) ペンチル) アセタミド、1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ビス (4-フルオロフェニル) ペンチル) -3- (3-ヒドロキシプロピル) ウレア、1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ビス (4-フルオロフェニル) ペンチル) -3- (1- (ニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア、1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ビス (4-フルオロフェニル) ペンチル) -3- (1- (ニコチノイル-4-イル) ウレア、1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ビス (4-フルオロフェニル) ペンチル) -3- (1- (3-ピリジル) アセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア、1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ビス (4-フルオロフェニル) ペンチル) -1- (ニコチノイル) ピペリジンカルボキサミド、N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ビス (4-フルオロフェニル) ペンチル) -1- (ニコチノイル) ピペリジンカルボキサミド、N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2, 2-ビス (4-フルオロフェニル) ペンチル) アセタミド、1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ピリジル) ペンチル) -3- (3-ヒドロキシプロピル) ウレア、1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ピリジル) ペンチル) -3- (1- (ニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア、1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ピリジル) ペンチル) -3- (1- (ニコチノイル-4-イル) ウレア、

【0 0 1 9】 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ピリジル) ペンチル) -3- (1- (3-ピリジル) アセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア、1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ピリジル) ペンチル) -3- (1- (4-ピリジル) アセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア、N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ピリジル) ペンチル) -1- (ニコチノイル) ピペリジンカルボ

キサミド、N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ピリジル) ペンチル) -1- (ニコチノイル) ピペリジンカルボキサミド、N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ピリジル) ペンチル) アセタミド、1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ピリジル) ペンチル) -3- (3-ヒドロキシプロピル) ウレア、1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ピリジル) ペンチル) -3- (1- (ニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア、1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ピリジル) ペンチル) -3- (1- (ニコチノイル-4-イル) ウレア、1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ピリジル) ペンチル) -3- (1- (3-ピリジル) アセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア、

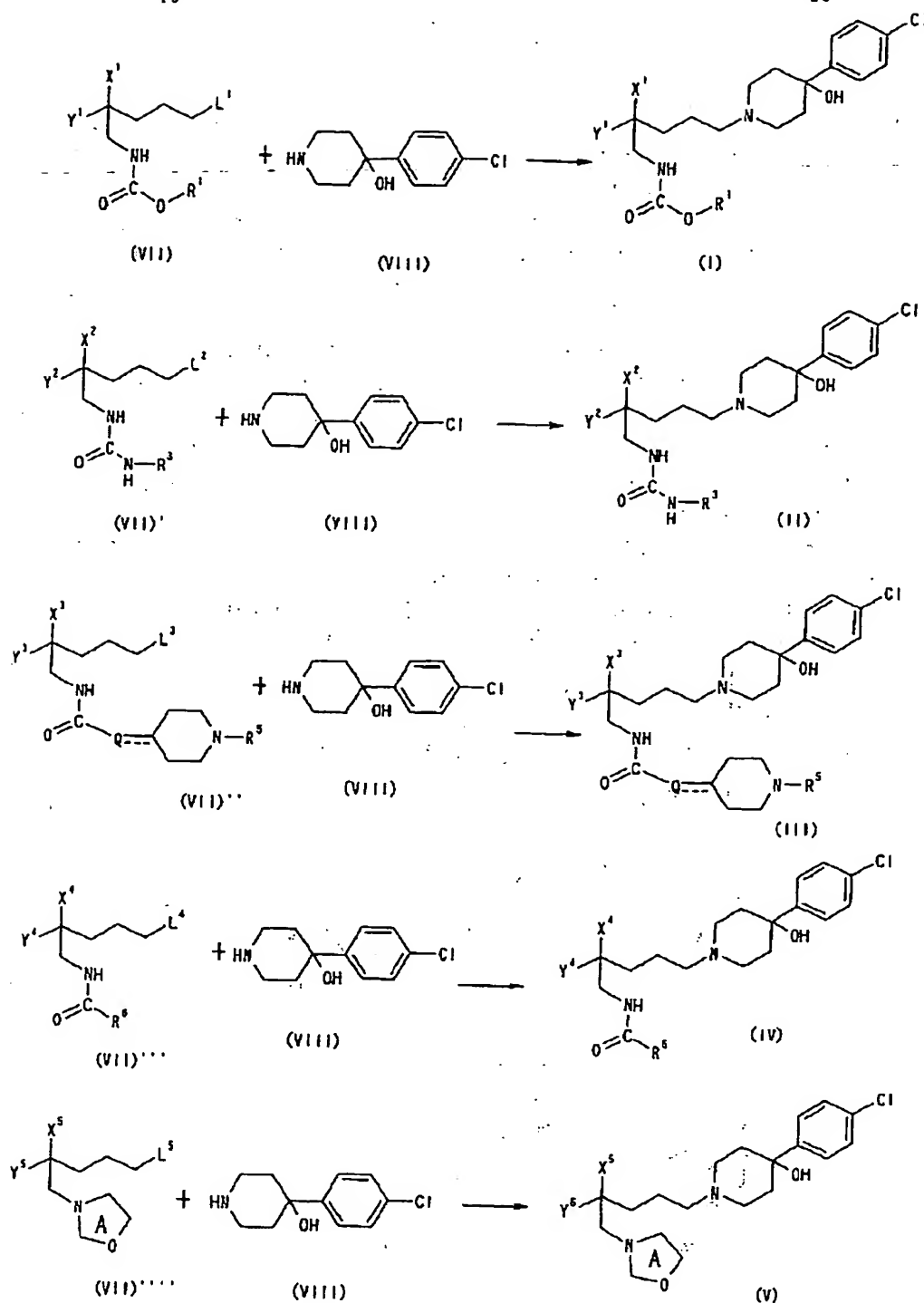
【0 0 2 0】 1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ピリジル) ペンチル) -3- (1- (4-ピリジル) アセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア、N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ピリジル) ペンチル) -1- (ニコチノイル) ピペリジンカルボキサミド、N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ピリジル) ペンチル) -1- (ニコチノイル) ピペリジンカルボキサミド、またはN- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2- (4-フルオロフェニル) -2- (2-ピリジル) ペンチル) アセタミドまたはそれらの塩などがあげられる。上記した化合物は遊離体、塩、水和物などの何れであっていてもよい。化合物 (I) またはその塩 (以下、単に化合物 (I) と略称する)、化合物 (II) またはその塩 (以下、単に化合物 (II) と略称する)、化合物 (III) またはその塩 (以下、単に化合物 (III) と略称する)、化合物 (IV) またはその塩 (以下、単に化合物 (IV) と略称する) および化合物 (V) またはその塩 (以下、単に化合物 (V) と略称する) の製造法は種々考えられるが、その代表例を以下に示す。なお、以下の製造法の説明において、原料となる化合物および反応生成物は反応に支障とならない塩を形成していてもよい。

【0 0 2 1】 製造法-1

【化 2 8】

19

20



(上記式中、L¹ないしL⁵は脱離基を他の各記号は前記と同意義を表す。)

該反応は通常のアミノ基のアルキル化反応〔例えば、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミック プレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 記載の方法〕を用いることにより達成される。脱離基L¹ないしL⁵としてはハロゲン原子 (好ましくはクロロ、プロモ、ヨード)、メタンスルホニルオキシ基、p-

トルエンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基などがあげられる。反応は不活性溶媒中で室温ないし100℃ (好ましくは室温ないし50℃) で0.5ないし1日攪拌することにより行われる。通常は1ないし3当量の塩基を加えるが、必ずしも必須ではない。不活性溶媒としてアルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルミルアミド (DMF)、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシドなどを単独あるいは

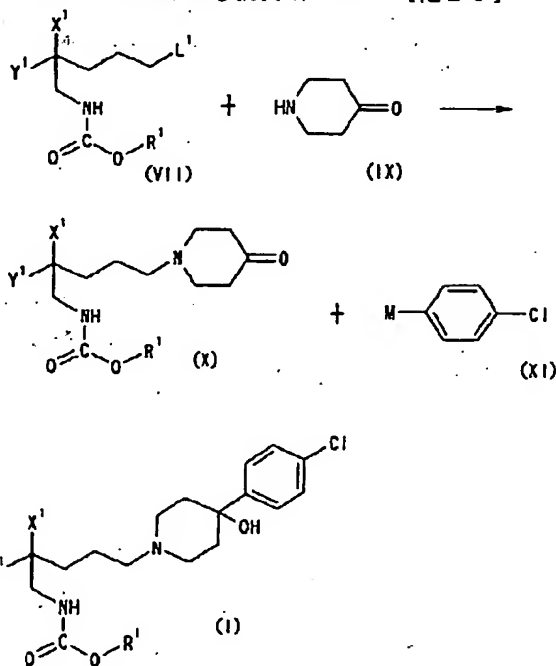
はそれらを混合して用いることができる。なかでもアセトニトリル、DMF、アセトン、エタノールなどが好ましい。

【0022】該塩基としては、1) 強塩基、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルシラジド、ナトリウムヘキサメチルシラジド、カリウムヘキサメチルシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級(C₁₋₄)アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなど)など; 2) 無機塩基、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素

塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)など; 3) 有機塩基等、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン)、DBN (1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン)などのアミン類あるいはピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などがあげられる。上記製造法により得られた化合物(I)、化合物(II)、化合物(III)、化合物(IV)および化合物(V)は加水分解反応、ハロゲン化反応、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、アシル化反応、環形成反応などの一般的有機合成反応によりさらに本願目的物へと導くことが可能である。化合物(I)、化合物(II)、化合物(III)、化合物(IV)および化合物(V)の別途製法としては、例えば、分子内にカルボニルを有する場合はグリニアル反応などにより水酸基を有する下記化合物へと導くことができる。

【0023】製造法-2

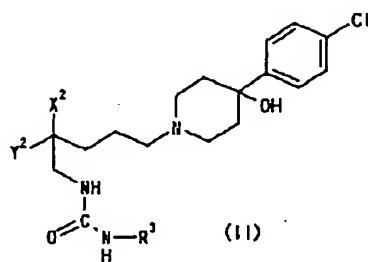
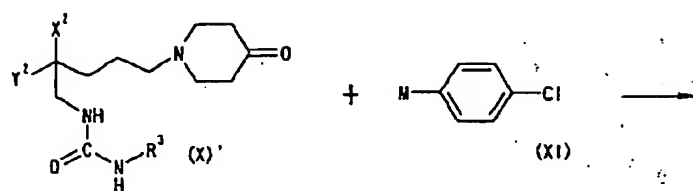
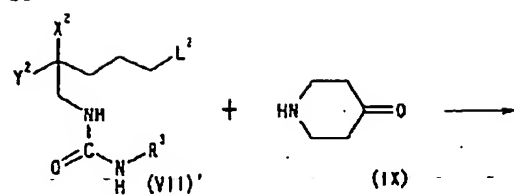
【化29】



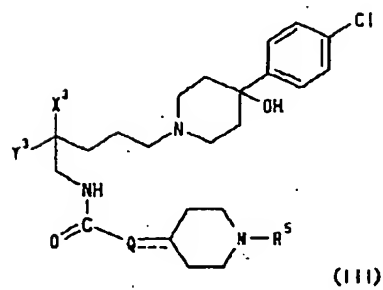
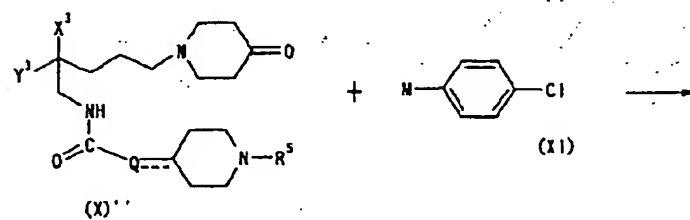
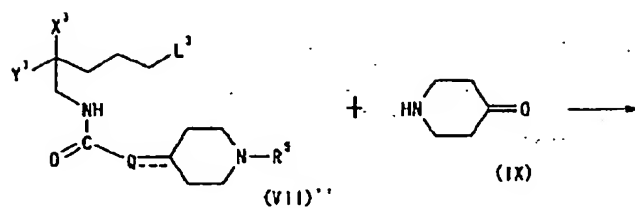
【化30】

23

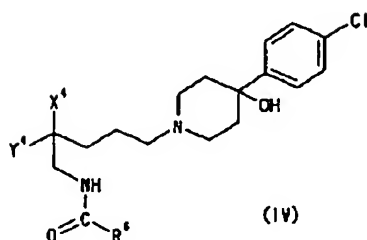
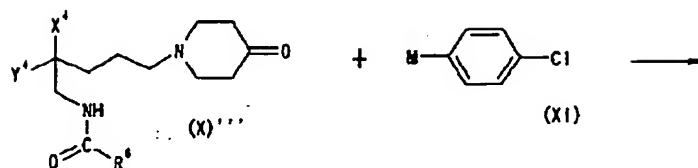
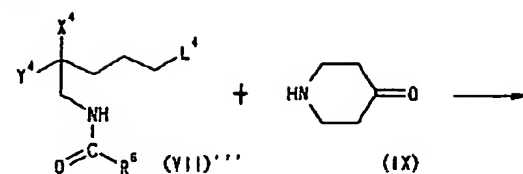
24



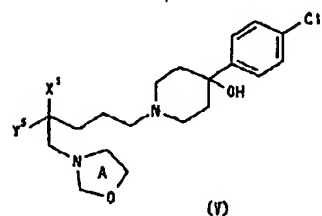
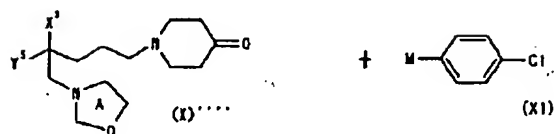
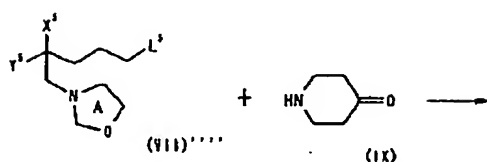
【化 3 1】



【化 3 2】



【化 3 3】



(式中、Mはリチウム、ナトリウム、プロモマグネシウムなどいわゆるグリニアル反応に使われる金属を表し、他の記号は前記と同意義である。)

グリニアル反応は、別途調製したいわゆるグリニアル試薬あるいはアルキルリチウムまたはアルキルナトリウムの1ないし10当量と化合物(VII)、化合物(VI I)'、化合物(VII)'', 化合物(VII)''', または化合物(VII)''''とをエーテル系溶媒中で室温ないし80℃(好ましくは30ないし60℃)で1ないし24時間反応させる。反応は脱酸素・無水条件下で行うことが好ましく、時には無水塩化セリウム(触媒量ないし2当

量、好ましくは1当量)を共存させることが好ましい。

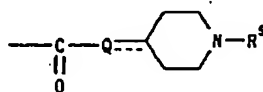
【0024】化合物(X)ないし化合物(X''')で表されるケトン体からアルコール体へ導く場合には、金属水素化物(例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ジボラン、ジブチルアルミニウムヒドリドなど)と不活性溶媒中で反応させることにより容易に達成される。不活性溶媒としては、エーテル系溶媒(例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)やアルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、tert-ブタノールなど)、トルエ

27

ン、ヘキサンなどがあげられる。金属水素化物は1ないし20当量を用い、より好ましくは3ないし12当量であり、反応温度は-70℃から100℃である。好ましい反応温度、反応時間は用いる還元剤によって異なるが、金属水素化物の場合には0℃ないし30℃、30分ないし18時間が適当である。

【0025】化合物(I)ないし化合物(IV)における-COOR¹、-CONHR³、

【化34】



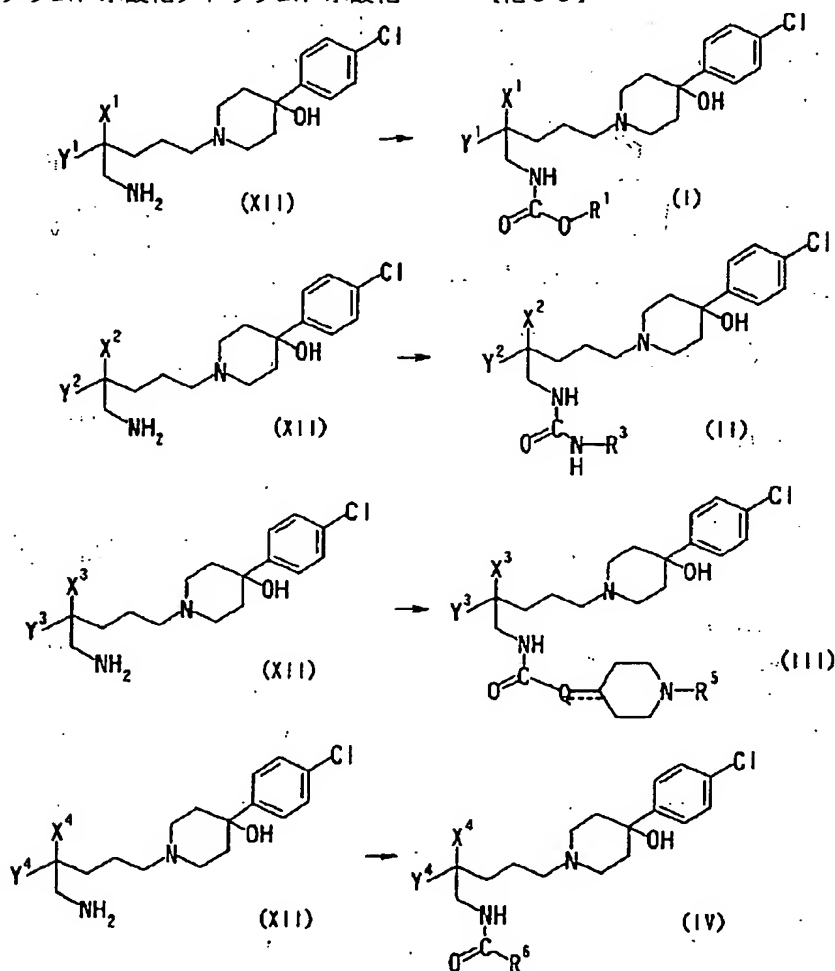
および-COR⁴で表されるアシル基は、直接あるいは加水分解反応を経て他のアシル基に交換することもできる。加水分解反応としては、アルカリ加水分解反応と酸加水分解反応があり、「アルカリ加水分解反応」の場合、化合物を溶媒(例、水、アルコール類、エーテル類の単独あるいはこれら二種以上の混合系)中、アルカリ(例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化

28

カリウム、水酸化バリウム等の水酸化物等)と反応させる。該溶媒としては、水-メタノールの混合溶媒が好ましい。アルカリとしては、水酸化ナトリウムが好ましい。アルカリの使用量は、化合物に対して約2ないし100当量、好ましくは約5ないし10当量である。反応温度は約10℃ないし120℃、好ましくは約50℃ないし120℃である。反応時間は約5分ないし100時間、好ましくは約10ないし50時間である。好ましい反応例としては、溶媒が水-メタノールの混合溶媒、反応温度が約50℃ないし120℃、反応時間が約10ないし50時間である。「酸加水分解反応」は、化合物を過剰量の鉱酸(例えば、塩酸、硫酸、リン酸など)の共存下水あるいは酢酸中、室温ないし120℃で、0.5ないし18時間加熱撹拌すればよい。好ましくは希塩酸単独あるいは酢酸共存下で室温ないし100℃で行う。上記のアシル基は、該加水分解反応後、後述のアシル化反応により他のアシル基に変換することができる。

【0026】製造法-3

【化35】



(上記式中、各記号は前記と同意義を表す。)

アシル化反応は公知の方法【例えば、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC

C FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミック プレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 記載の方法】に準じて行うことができる。例えば化合物 (I)、

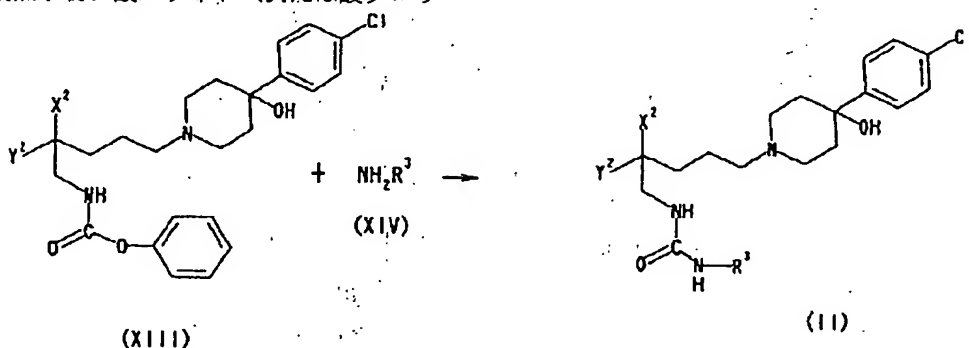
化合物 (III) および化合物 (IV) を製造する場合は、対応する有機酸の反応性誘導体を 1 ないし 5 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量と化合物 (XII) とを、不活性溶媒中で反応温度 -20°C から 50°C (好ましくは 0°C ないし室温)、反応時間 5 分間から 100 時間で反応させることにより行う。不活性溶媒としてはエーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルミルアミド (DMF)、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。また 1 ないし 1.0 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量の塩基を共存させることにより、反応がより円滑に進行する場合もある。塩基としては、無機塩基、有機塩基ともに有効である。無機塩基の例としては、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、水素化物、炭酸塩、炭酸水素塩、有機酸塩などがあげられ、中でも炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムが好ましい。有機塩基としてはトリエチルアミンなどの 3 級アミン類が好ましい。該反応性誘導体には酸無水物、酸ハライド (例えば酸クロリ

ド、酸ブロミド)、活性エステルなどがあげられ、中でも酸ハライドが好ましい。

【0027】また、カルボン酸からアシル化する場合には 1 ないし 1.5 当量のカルボン酸とジクロヘキシルカルボジイミド (DCC) などの脱水縮合剤 (1 ないし 1.5 当量) 存在下不活性溶媒中 (例えば、ハロゲン系溶媒、アセトニトリル) で室温下、0.5 ないし 24 時間反応させる方法もある。化合物 (II) を製造する場合は対応するイソシアネート ($\text{OCN}-\text{R}^1$ (R^1 は前記と同意義を示す。))、イソチオシアネート ($\text{SCN}-\text{R}^1$ (R^1 は前記と同意義を示す。)) を当量あるいは過剰量用いて、不活性溶媒中 (例えば、ハロゲン系溶媒、アセトニトリルなど) 中で反応温度 -20°C から 50°C (好ましくは 0°C ないし室温)、反応時間 5 分間から 100 時間で反応させることにより行う。時には反応を促進するためにトリエチルアミンなどの有機塩基を 1 ないし 10 当量を共存させる場合もある。また、化合物 (I) は下記交換反応によって製造することもできる (製造法 4)。

【0028】製造法-4

【化36】

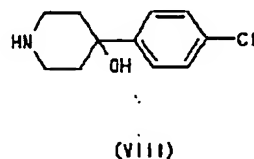


(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

反応は当量ないし過剰のアミン (NH_2R^1 (R^1 は前記と同意義を示す。)) と化合物 (XIII) とをアセトニトリル、DMF、水などの不活性溶媒中で 1 ないし 10 当量の無機塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど) などの塩基存在下、室温ないし 50°C で 1 ないし 24 時間反応させることにより進行する。

【0029】上記「製造法-1」および「製造法-2」において原料として用いられる化合物は、文献既知の合成法を組み合わせることにより合成可能である。例えば、上記「製造法-1」で用いる下記化合物は容易に入手または合成可能であるが、

【化37】



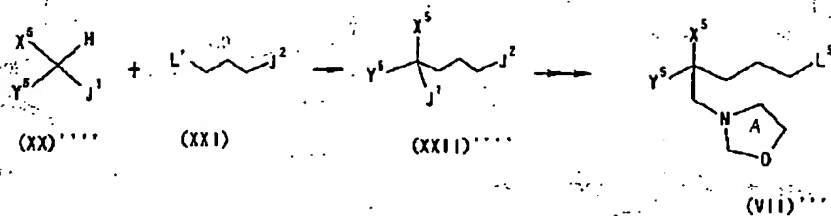
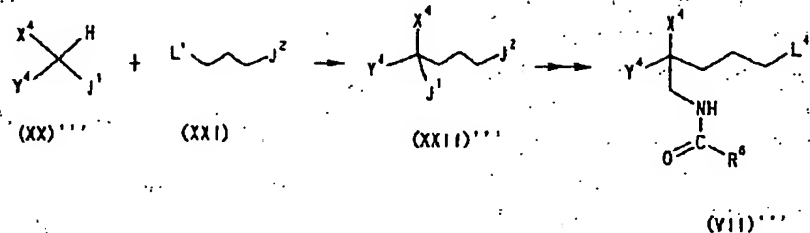
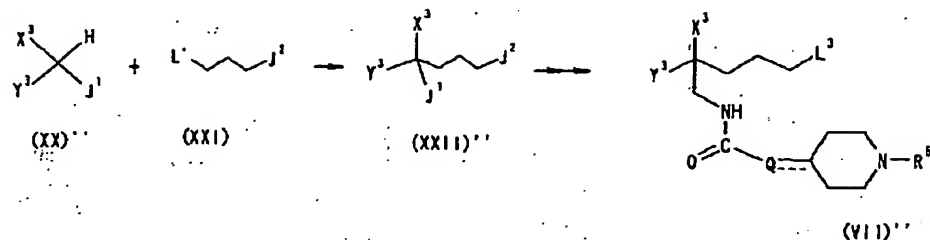
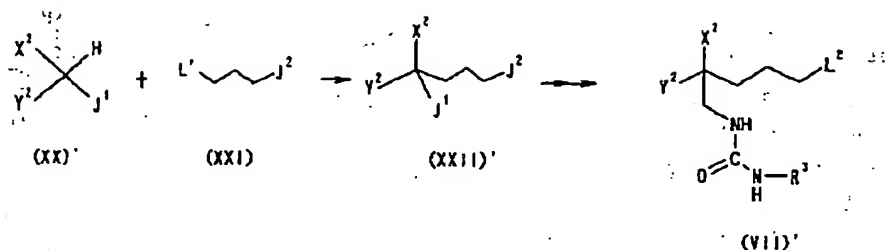
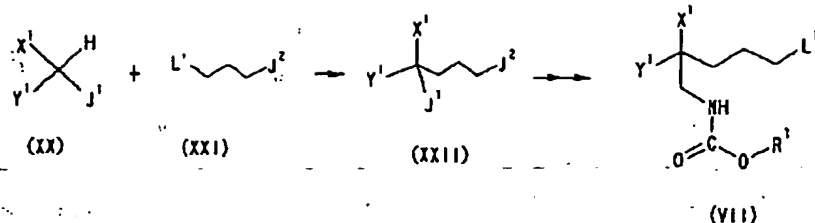
は上記「製造法-2」と同様にして対応するケトン体から製造することができる。出発原料の化合物 (VII)、化合物 (VII)', 化合物 (VII)'', 化合物 (VII)''' および化合物 (VII)'''' は自公知の方法により合成可能であり、その例として下記スキーム-1があげられる。

【0030】スキーム-1

【化38】

31

32



(式中、 J^1 はシアノ、カルボキシル、低級 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、ホルミルなどを示し、 J^2 は脱離基に変換可能な基 (例えば、シアノ、カルボキシル、低級 (C_{1-3}) アルコキシカルボニル、保護された水酸基など)、 L^1 は前記 L と同意義を、その他の記号は前記と同意義を示す。)

化合物 (XX) と当量ないし過剰の化合物 (XXI)、化合物 (XX)' と当量ないし過剰の化合物 (XXI)、化合物 (XX)'' と当量ないし過剰の化合物 (XXI)、化合物 (XX)''' と当量ないし過剰の化合物 (XXI) または化合物 (XX)'''' と当量ないし過剰の化合物 (XXI) をエーテル系溶媒、DMF、DMSO、アルコール系溶媒、アセトニトリル、アセトンなど任意の不活性溶媒単独あるいは混合溶媒系において触媒量ないし過剰の塩基存在下

(通常は1ないし3当量) -20°C から 120°C で5分間ないし24時間反応させることよりそれぞれ化合物

(XXII)、化合物 (XXII)'、化合物 (XXII)'', 化合物 (XXII)''' および化合物 (XXII)'''' に導くことができる。また、化合物 (XXII)、化合物 (XXII)', 化合物 (XXII)'', 化合物 (XXII)''' および化合物 (XXII)'''' はそれぞれ化合物 (XX)、化合物 (XX)', 化合物 (XX)'', 化合物 (XX)''' および化合物 (XX)'''' に過剰のアクリロニトリル、アクリル酸低級アルキルエステル (2ないし10当量) を塩基触媒存在下加熱することによっても得られる。

【0031】該塩基としては、1) 強塩基、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物 (例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水

40

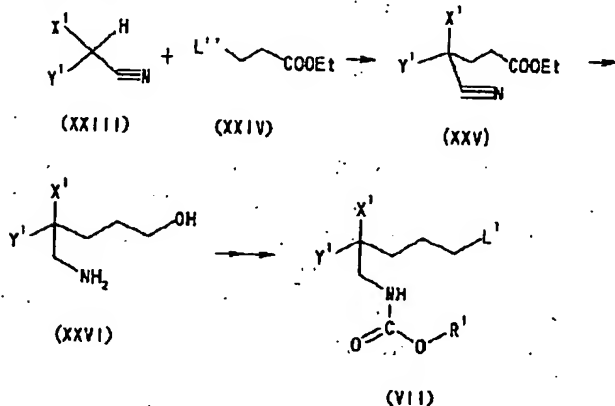
50

33
素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルシラジド、ナトリウムヘキサメチルシラジド、カリウムヘキサメチルシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級(C₁₋₄)アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシドなど)など; 2) 無機塩基、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)など; 3) 有機塩基等、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU(1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン)、DBN(1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン)などのアミン類あるいはピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などがあげられる。

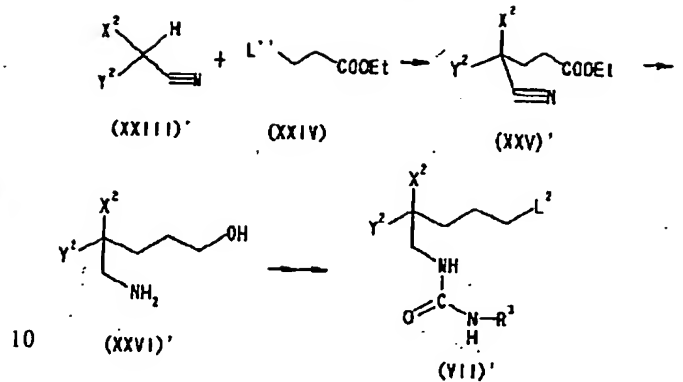
【0032】化合物 (XXII)、化合物 (XXII)'、化合物 (XXII)'', 化合物 (XXII)''' および化合物 (XXI I)'''' は、さらに自体公知の方法、例えば加水分解反応、ハロゲン化反応、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、アシル化反応、環形成反応などの一般的有機合成反応を適宜組み合わせることによりそれぞれ化合物 (VI I)、化合物 (VII)'、化合物 (VII)'', 化合物 (VI I)'''' および化合物 (VII)''''' へ導くことが可能である。該反応例として下記製造法などがあげられる。

メソッド 1

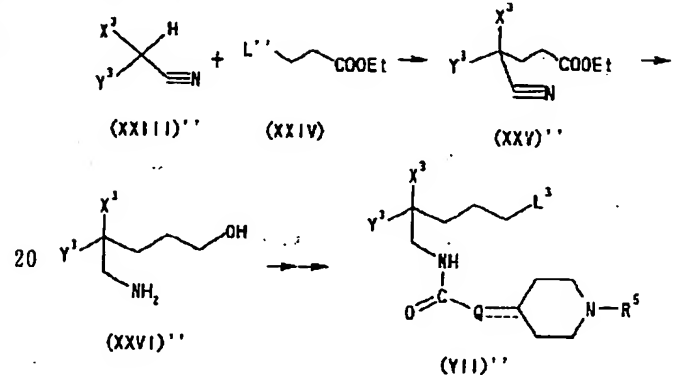
【化 39】



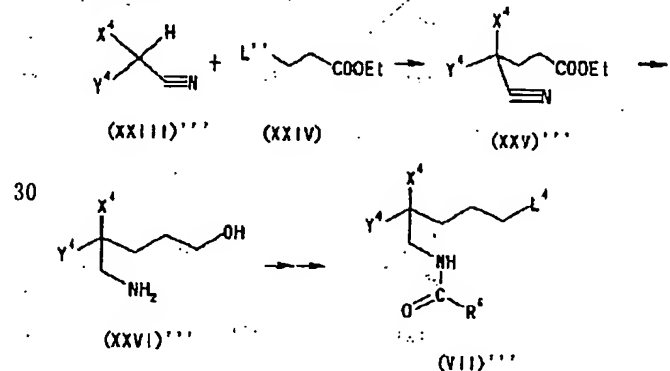
【化 40】



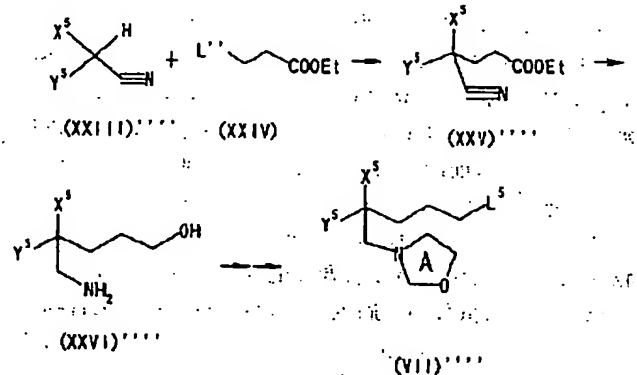
【化 41】



【化 42】

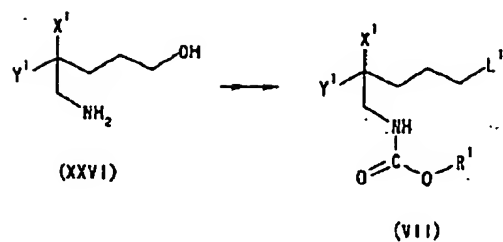
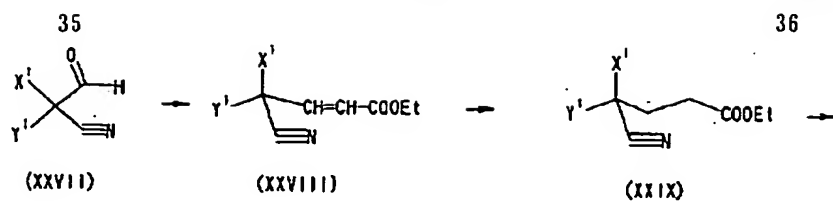


【化 43】

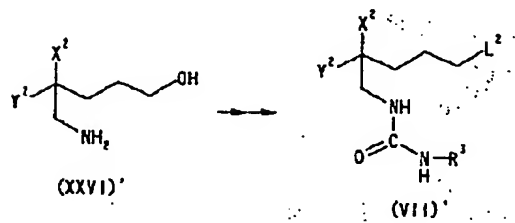
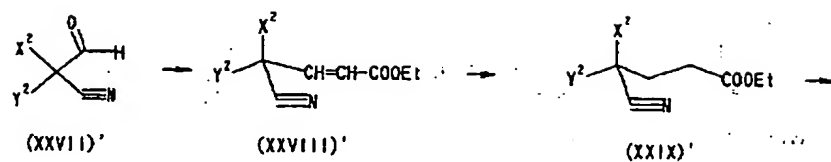


メソッド 2

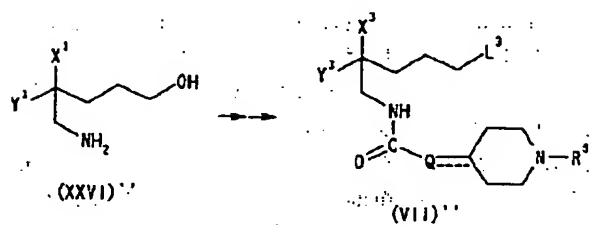
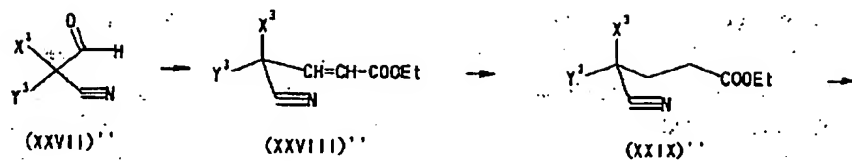
【化 44】



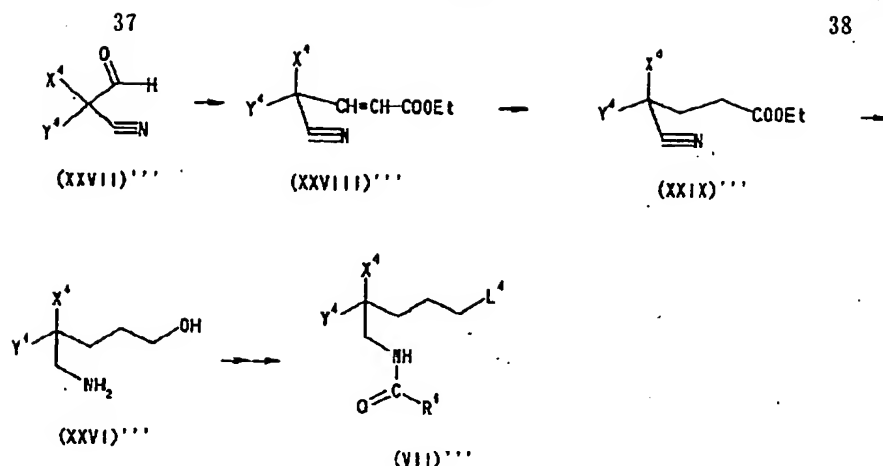
【化 4 5】



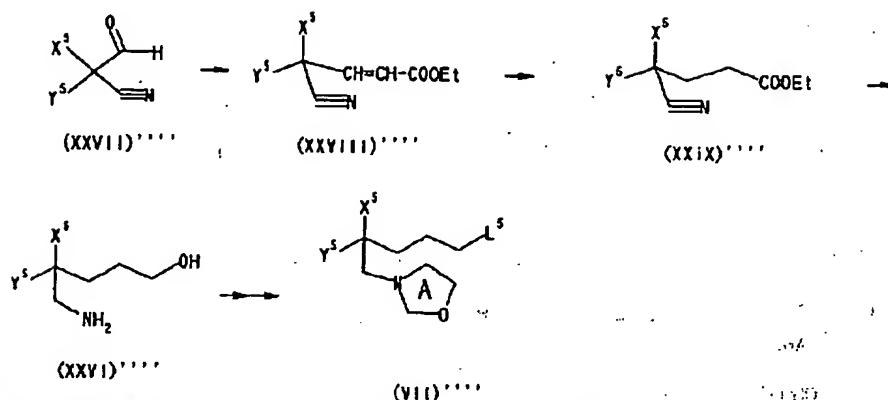
【化 4 6】



【化 4 7】



【化 4 8】



(式中、L' は前記 L と同意義を、その他の記号は前記と同意義を示す。)

化合物 (XXV) ないし化合物 (XXV) ' ' ' ' および化合物 (XXIX) ないし化合物 (XXIX) ' ' ' ' に対する還元反応には、金属水素化物などによる方法あるいは接触還元法などがあげられる。接触還元法は触媒量のラネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム-炭素などの金属触媒と不活性溶媒中（例えば、アルコール性溶媒）、室温ないし 100℃、水素圧が 1 気圧から 100 気圧において、1 ないし 48 時間反応させることにより得られる。

【0033】金属水素化物による還元反応は、金属水素化物（例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ジボラン、ジブチルアルミニウムヒドライドなど）あるいは金属（例えば、亜鉛、鉄、ナトリウム、カリウムなど）などを用いて不活性溶媒中で反応させることにより容易に達成される。不活性溶媒としては、エーテル系溶媒（例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、tert-ブタノールなど）、トルエンまたはヘキサンなどがあげられる。好ましい金属水素化物には水素化アルミニウムリチウムがあげられる。金属水素化物は 4 ないし 20 当量を用い、より好ましくは 6 ないし 12 当量であり、反応温度は -70℃ から 100℃ である。好ましい反応温度は

用いる還元剤によって異なるが、30℃ から 70℃ が適当である。反応時間は 30 分ないし 18 時間である。また、シアノ基のみあるいはエステル基のみを選択的に還元することも可能である。水酸基から脱離基への変換、あるいはアミノ基の変換などは文献記載【例えばコンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーション ブイシーエチパブリッシャーズ 社 (Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc.)】記載の方法に準じて行うことができる。化合物 (XXVI) ないし化合物 (XXVII) ' ' ' ' から化合物 (XXVIII) ないし化合物 (XXVIII) ' ' ' ' は公知のヴィティッヒ反応により導くことができる。反応は 1 当量ないし過剰のヴィティッヒ試薬（例えば、トリフェニルホスホラニリデン酢酸エチル、ジエチルホスホノ酢酸エチルなど）を用いて、不活性溶媒中（アルコール系溶媒、エーテル系溶媒など）、必要であれば塩基存在下 -20℃ から 60℃ で 5 分間ないし 18 時間反応させることにより得られる。該塩基としては、1) 水素化ナトリウム、t-ブトキシカリウムなどの強塩基；2) 無機塩基（例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）など）；3) 有機塩基（例えば、トリエチルア

ミン、DBUなどのアミン類など）などがあげられる。

【0034】二重結合を還元する場合には上記接触還元法を用いることができる。出発原料の一つとなる化合物 (XXIII) ないし化合物 (XXII) はアリールアセトニトリル、ジアリールケトンなどから自体公知の方法（例えば、シンセシス、172頁 1977年）により合成することができる。前記の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基またはヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノ基の保護基としては、例えば、C₁₋₄アルキル-カルボニル基（例、ホルミル、アセチル、エチルカルボニルなど）、C₁₋₄アルキルオキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、ベンゾイル基、C₁₋₄アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニルなど）、C₁₋₄アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル基、フタロイル基、N、N-ジメチルアミノメチレン基などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基などで置換されていてもよい。

【0035】カルボキシル基の保護基としては、例えば、C₁₋₄アルキル基（例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル基、トリチル基、シリル基（例、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリルなど）などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₄アルキル-カルボニル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロ基などで置換されていてもよい。ヒドロキシル基の保護基としては、例えばC₁₋₄アルキル基（例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル基、C₁₋₄アラルキル基（例、ベンジルなど）、ホルミル、C₁₋₄アルキル-カルボニル基（例、アセチル、プロピオニルなど）、ベンゾイル基、C₁₋₄アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニルなど）、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、シリル基（例、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリルなど）などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₄アルキル基

（例、メチル、エチル、n-プロピルなど）、フェニル基、C₁₋₄アラルキル基（例、ベンジルなど）、ニトロ基などで置換されていてもよい。また、これらの保護基の除去方法としては、自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒド

ラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどを使用する方法などが用いられる。

【0036】化合物 (I) ないし化合物 (V) の塩としては、それぞれ、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などがあげられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N、N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩があげられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩があげられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸などとの塩があげられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩があげられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩があげられる。なかでも薬学的に許容しうる塩が好ましく、その例としては、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩、または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トールエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩があげられ、酸性官能基を有する場合には、例えばアルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩など）またはアルカリ土類金属塩（カルシウム塩、マグネシウム塩など）の無機塩、アンモニウム塩などがあげられる。化合物 (I) ないし化合物 (V) またはそれらの塩は、公知の手段、例えば溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離、精製することができる。また、本発明の化合物 (I) ないし化合物 (V) またはそれらの塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離、精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。化合物 (I) ないし化合物 (V) またはそれらの塩が、光学異性体、立体異性体、位置異性体または回転異性体を含有する場合には、これらも本発明の化合物として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、本発明の化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性

体も本発明に包含される。光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、下記の分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物とで塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM(トーソー社製)などのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例、リン酸緩衝液など)、有機溶媒(例、エタノール、メタノール、アセトニトリルなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィの場合、CP-Chirasil-DEX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本発明の化合物が分子内に水酸基または1ないし2級アミノ基を有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MPTA[α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、

(一) -メントキシ酢酸等)などを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、本発明の化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、もとの化合物の光学異性体に変換される

【0037】本発明の化合物(I)ないし化合物(V)またはそれらの塩は、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤、(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。化合物(I)ないし化合物

(V)またはそれらの塩の本発明製剤中の含有量は、それぞれ製剤全体の0.1ないし100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などによっても異なるが、例えばウィルス性脳炎治療薬として、成人(60kg)に対し、経口剤として1日あたり有効成分(化合物(I)、化合物(II)、化合物(III)、化合物(IV)または化合物(V)、またはそれらの塩)として約0.1ないし500mg、好ましくは約1ないし100mg、さらに好ましくは約5ないし100mgであって、1日1ないし数回に分けて投与することができる。本発明製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などがあげられる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などがあげられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどがあげられる。

【0038】結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどがあげられる。崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどがあげられる。溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などがあげられる。溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどがあげられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤;例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシアシルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などがあげられる。等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリ

ン、D-マンニトールなどがあげられる。緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などがあげられる。無痛化剤としては、例えばベンジルアルコールなどがあげられる。防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などがあげられる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などがあげられる。

【0039】本発明のバイドロキシピペリジノ化合物およびその薬学的に許容される塩を含有してなる薬剤は優れたMIP-1 α /RANTES受容体拮抗作用を有することから、哺乳動物（たとえば人、犬、猫、牛、馬、ラット、マウス、サル等）の種々のウイルス性疾患あるいは感染性疾患（例えば、急性ウイルス性脳炎、急性バクテリア性髄膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染症、肺炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、単純ヘルペスウイルス感染症、水痘-帯状疱疹ウイルス感染症、エイズ感染症、インフルエンザ感染症、侵襲性ブドウ球菌感染症、結核など）、腫瘍（例えば、膀胱ガン、乳ガン、子宮けいガン、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、大腸ガン、多発性骨髄腫、悪性骨髄腫、前立腺ガン、肺ガン、胃ガン、ホジキン病など）、アレルギー性疾患（例えば、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎など）、炎症性疾患（例えば、動脈硬化症、心臓移植後に発症する動脈硬化、（慢性）関節リュウマチ、腎炎など）、糖尿病性疾患（例えば、糖尿病、糖尿病性

s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
t : トリプレット (triplet)
q : クアルテット (quartet)
m : マルチプレット (multiplet)
br : ブロード (broad)
J : カップリング定数 (coupling constant)
Hz : ヘルツ (Hertz)
CDCl₃ : 重クロロホルム
IPE : イソプロピルエーテル
THF : テトラヒドロフラン
DMF : N, N-ジメチルホルミルアミド
DMSO : ジメチルスルホキシド
¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴（通常フリー体で測定し、コンフォメーションアイソマーが存在する場合は主ピークのみを記載した。）
DMEM : Dulbecco's modified Eagle's medium ダルベッコ変法イーグル培地
PBS : phosphate buffered saline

【0041】

【実施例】

参考例 1

1-tertブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン

1-tertブトキシカルボニル-4-ピペリドン (6.0 g) をエ

腎症、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、糖尿病性細小血管症など）、中枢性疾患（例えば、アルツハイマー病、てんかん、発熱、疼痛、痴呆など）、高脂血症、高コレステロール血症、透析による血小板減少症、脊髄損傷、骨粗鬆症、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍、敗血症（ショック）、肺・心臓における再灌流障害、不安定狭心症、一過性脳虚血発作、心弁膜症、臓器移植後拒絶反応、血管形成術後再狭窄、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、腎不全、子宮内膜症、肺繊維症、成人呼吸逼迫症候群などの予防・治療に有用であり、特にアレルギー性疾患、炎症性疾患または多発性硬化症の予防・治療に有用である。本発明のMIP-1 α /RANTES受容体拮抗剤に用いられる化合物は毒性が低く、副作用も少ない。ラットにおける経口投与による急性毒性は100mg/kg以上である。

【0040】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例および実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。本明細書中、「室温」は、0ないし30℃を示し、以下の参考例および実施例中の有機溶媒の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。％は特記しない限り重量パーセントを意味する。その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

タノール (60 ml) に溶解し、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム (0.45 g) を加えた後、室温にて16時間撹拌した。反応液を酢酸にて酸性とした後、酢酸エチル (120 ml) にて希釈した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去し油状物と

して標題化合物 (6.1 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35-1.57 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.78-1.94 (2H, m), 2.42 (1H, br), 2.95-3.08 (2H, m), 3.79-3.90 (3H, m).

参考例 2

2-[1-(*t*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] 酢酸

J. Chem. Soc. PERKIN TRANS. I, 641 (1995) に記載の 2-[1-(*t*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] 酢酸エチル (20 g) のエタノール溶液 (100 ml) に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (96 ml) を加え、室温にて 18 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、1 規定塩酸を加えて pH3 にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンにて再結晶し標題化合物 (15.4 g) を得た。

融点 95-96 °C

[0042] 参考例 3

2-[1-(*t*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イリデン] 酢酸

J. Chem. Soc. PERKIN TRANS. I, 641 (1995) に記載の 2-[N-(*t*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イリデン] 酢酸エチルを用いて、参考例 1 と同様にして標題化合物を得た。

再結晶溶媒 酢酸エチル/ヘキサン

融点 133-134 °C

[0043] 参考例 4

4-シアノ-4, 4-ジフェニル-1-ブタノール
4-シアノ-4, 4-ジフェニル酪酸エチル (44.0 g) を THF (440 ml) に溶解し、0 °C にてテトラヒドロほう酸リチウム (3.9 g) を注意深く加えた。室温まで昇温し 2 日間撹拌した。反応液を冷 1 規定塩酸 (440 ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥後、溶媒を減圧下留去し残渣をシリカゲルクロマトに付し酢酸エチル-ヘキサン (1:2) にて溶出し油状物として標題化合物 (34.6 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.62-1.76 (2H, m), 2.47-2.55 (2H, m), 3.69 (2H, t), 7.28-7.42 (10H, m).

[0044] 参考例 5

1-ブロモ-4-シアノ-4, 4-ジフェニルブタン
トリフェニルホスフィン (27.5 g) をアセトニトリル (100 ml) に懸濁し、0 °C に冷却し臭素 (5.2 ml) を滴下した。滴下終了後、4-シアノ-4, 4-ジフェニル-1-ブタノール (25.1 g) のアセトニトリル (40 ml) 溶液を 0 °C で加えた。室温にて 1 時間撹拌後、溶媒を減圧下留去し残渣にエーテルを加えトリフェニルホスフィンオキシドを濾去した。濾液を飽和食塩水で洗浄し乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトに付しエーテルにて溶出後、IPE より結

晶化し標題化合物 (25.6 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.93-2.07 (2H, m), 2.527-2.61 (2H, m), 3.44 (2H, t), 7.26-7.42 (10H, m).

[0045] 参考例 6

4-(4-クロロフェニル)-1-(4-シアノ-4, 4-ジフェニルブチル)-4-ヒドロキシピペリジン
1-ブロモ-4-シアノ-4, 4-ジフェニルブタン (22.0 g) をアセトニトリル (500 ml) に溶解し、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン (17.8 g)、ヨウ化カリウム (1.2 g) と炭酸カリウム (29 g) を加えた。室温にて 16 時間撹拌後、溶媒を減圧下留去し残渣を酢酸エチルに溶解後、純水にて洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し溶媒を減圧下留去し残渣をシリカゲルクロマトに付し酢酸エチルにて溶出し非晶状粉末として標題化合物 (31.4 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60-1.83 (5H, m), 2.06 (2H, dt), 2.30-2.49 (6H, m), 2.71 (2H, br d), 7.27-7.45 (14H, m).

[0046] 参考例 7

1-アミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン
4-(4-クロロフェニル)-1-(4-シアノ-4, 4-ジフェニルブチル)-4-ヒドロキシピペリジン (31.3 g) を飽和アンモニア-エタノール溶液 (500 ml) に溶解し、ラネーコバルト触媒 (20 g) を加えた。5 気圧の水素圧下、70 °C で 8 時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し残渣を酢酸エチルより結晶化し標題化合物 (17.8 g) を得た。

融点 116-117 °C

[0047] 参考例 8

フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] カルバメート

1-アミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンタン (22.5 g) を THF (250 ml) に溶解し、トリエチルアミン (3.5 ml) とクロロ炭酸フェニル (6.6 ml) 室温にて加え、2 時間撹拌した。反応液を 1 規定水酸化ナトリウムと飽和食塩水の混液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフに付し、酢酸エチルにて溶出後、IPE/エチルエーテルにて結晶化して標題化合物 (15.5 g) を得た。

融点 138-140 °C

[0048] 参考例 9

1-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル]-3-[1-(トリフルオロアセチル) ピペリジン-4-イル] ウレア
フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ジフェニルペンチル] カルバメ

ート (22.8 g) と4-アミノ-1-トリフルオロアセチルピペリジン塩酸塩 (14.0 g) をDMF (250 ml) 中にて攪拌し、炭酸カリウム (13.8 g) を室温にて加えた。16時間攪拌後、純水 (500 ml) に注ぎ酢酸エチル (500 ml) にて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルにて溶出後、IPE/エーテルにて結晶化して、標題化合物 (20.1 g) を得た。

融点 192-193℃

【0049】参考例10

1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2,2-ジフェニルペンチル] -3- (ピペリジン-4-イル) ウレア

1- [5- [4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ] -2,2-ジフェニルペンチル] -3- [1- (トリフルオロアセチル) ピペリジン-4-イル] ウレア (2.35 g) をTHF (10.5 ml) に溶解し、0.5規定水酸化ナトリウム (10.5 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去し残渣を酢酸エチル/エチルエーテルにて結晶化して標題化合物 (1.92 g) を得た。

融点 194-196℃

【0050】参考例11

フェニル N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)カルバメート

5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチルアミン (9 g) をTHF (90 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.4 ml)、クロロ炭酸フェニル (2.5 ml) を室温にて加え3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈後、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-メタノール (19:1) にて溶出し、非晶状の粉末として標題化合物 (4.4 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.12-1.44 (2H, m), 1.57-1.83 (3H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.20-2.45 (6H, m), 2.61-2.76 (2H, m), 3.97-4.18 (2H, m), 6.20 (1H, t, J=5.6 Hz), 6.94-7.42 (16H, m), 7.60 (1H, dt, J=1.8, 7.7 Hz), 8.59 (1H, d, J=4.4 Hz)。

【0051】参考例12

ビス (4-フルオロフェニル) アセトニトリル

4-フルオロベンズアルデヒド (31.5 ml) を亜硫酸水素ナトリウム (37.6 g) の水溶液 (350 ml) に40℃で加えた。2

時間攪拌後、反応液にエーテル (175 ml) を加えた後、0℃にてシアン化ナトリウム (15.4 g) の水溶液 (35 ml) を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液をエーテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。残さとフルオロベンゼン (74.6 ml) の混合物を0-10℃にて硫酸 (75ml) に加えた。1時間攪拌し、反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをヘキサンにて結晶化し標題化合物 (36.6 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.12 (1H, s), 7.01-7.12 (4H, m), 7.26-7.37 (4H, m)。

【0052】参考例13

4-シアノ-4, 4-ビス (4-フルオロフェニル) 酪酸エチルビス (4-フルオロフェニル) アセトニトリル (34.4 g) をイソプロピルアルコール (500 ml) に溶解しアクリル酸エチル (21.2 ml)、1,8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン (3 ml) とともに5時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残さを酢酸エチルに溶かし、1規定塩酸、飽和食塩水にて洗浄、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル (4:1) にて溶出し、油状物として標題化合物 (44.6 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.38-2.44 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 4.11 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.02-7.12 (4H, m), 7.32-7.40 (4H, m)。

【0053】参考例14

5-プロモ-2, 2-ビス (4-フルオロフェニル) ブチロニトリル

参考例13で得た、4-シアノ-4, 4-ビス (4-フルオロフェニル) 酪酸エチル (24.7g) をTHF (250 ml) に溶解し、0℃にて水素化ホウ素リチウム (2.0 g) を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、1規定塩酸にて過剰の水素化ホウ素リチウムを分解後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル (2:1) にて溶出した。得られた油状物をアセトニトリル (30 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (20.1 g) と臭素 (3.8 ml) の混合物のアセトニトリル溶液 (73 ml) に加えた。反応液を室温にて1時間攪拌後濃縮した。残さをエーテルで希釈後、不溶物をろ過にて除いた。ろ液を濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル (4:1) にて溶出し、油状物として標題化合物 (23.4 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.92-2.06 (2H, m), 2.47-2.58 (2H, m), 3.45 (2H, t, J=6.1 Hz), 7.01-7.13 (4H, m), 7.29-7.40 (4H, m)。

【0054】参考例15

4-(4-クロロフェニル)-1-(4-シアノ-4, 4-ビス (4-フルオロフェニル) ブチル)-4-ヒドロキシピペリジン

参考例14で得た、5-プロモ-2, 2-ビス (4-フルオロフェ

ニル)ブチロニトリル(17.5 g)をアセトニトリル(200 ml)に溶解し、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン(12.7 g)、炭酸カリウム(20.7 g)、ヨウ化カリウム(0.83 g)を加えた。反応液を65℃にて16時間攪拌後、冷水に注ぎ酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(1:1)にて溶出した。得られた油状物をヘキサンにて結晶化し標題化合物(16.3 g)を得た。

融点 124-125 °C

【0055】参考例16

1-アミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンタン
参考例15で得た、4-(4-クロロフェニル)-1-(4-シアノ-4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル)-4-ヒドロキシピペリジン(16 g)を10%-アンモニア-エタノール溶液(150 ml)に溶解し、ラネーコバルト触媒(25 g)を加えた。20気圧の水素下、50℃で4時間攪拌した。触媒をろ過にて除き、ろ液を減圧下濃縮した。残さをイソプロピルエーテルにて結晶化し、標題化合物(13.8 g)を得た。

融点 113-115 °C

【0056】参考例17

フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル]カルバメート

参考例16で得た、1-アミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンタン(7.3 g)をTHF(75 ml)に溶解し、トリエチルアミン(1.0 ml)、クロロ炭酸フェニル(1.9 ml)を室温にて加え3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈後、飽和重曹水で洗浄した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(1:1)にて溶出した。得られた油状物をイソプロピルエーテルにて結晶化し標題化合物(4.4 g)を得た。

融点 129-132 °C

【0057】参考例18

(4-フルオロフェニル)フェニルアセトニトリル
マンデロニトリル(26.6 g)とフルオロベンゼン(74.6 ml)の混合物を0-10℃にて硫酸(75 ml)に加えた。滴下後、反応液を1時間攪拌し、氷水中に注いだ。酢酸エチルにて抽出後、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(4:1)にて溶出し、油状物として標題化合物(32.2 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 5.13 (1H, s), 7.07 (2H, t, J=8.6Hz), 7.37-7.52 (7H, m).

【0058】参考例19

4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-4-フェニル酪酸エチル

参考例18で得られた、(4-フルオロフェニル)フェニルアセトニトリル(31.7 g)をイソプロピルアルコール(500 ml)に溶解しアクリル酸エチル(21.2 ml)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(3 ml)を加え、還流下5時間反応した。反応液を濃縮し、残さを酢酸エチルで希釈後、1規定塩酸、飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(7:1)にて溶出し、油状物として標題化合物(25.5 g)を得た。

10 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.23 (3H, t, J=7.2Hz), 2.39-2.48 (2H, m), 2.63-2.77 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=7.2Hz), 7.06 (2H, t, J=8.6Hz), 7.28-7.40 (7H, m).

【0059】参考例20

4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-4-フェニルブタノール

参考例19で得た、4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-4-フェニル酪酸エチル(25.5 g)をTHF(250 ml)に溶解し、0℃にて水素化ホウ素リチウム(2.1 g)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、1規定塩酸にて過剰の水素化ホウ素リチウムを分解後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(3:1)にて溶出し、油状物として標題化合物(15.8 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.50 (1H, br), 1.59-1.77 (2H, m), 2.44-2.53 (2H, m), 3.69 (2H, t, J=6.0Hz), 7.04 (2H, t, J=8.6Hz), 7.28-7.40 (7H, m).

【0060】参考例21

5-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルブチロニトリル

参考例20で得た、4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-4-フェニルブタノール(15.6 g)をアセトニトリル(25 ml)に溶解した。反応液にトリフェニルホスフィン(20.1 g)と臭素(3.8 ml)の混合物のアセトニトリル溶液(58 ml)に加え、室温にて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さをエーテルで希釈後、不要物をろ過にて除いた。ろ液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(4:1)にて溶出し、油状物として標題化合物(16.8 g)を得た。

40 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.92-2.06 (2H, m), 2.50-2.59 (2H, m), 3.44 (2H, t, J=6.2Hz), 7.06 (2H, t, J=8.6Hz), 7.31-7.41 (7H, m).

【0061】参考例22

4-(4-クロロフェニル)-1-(4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-4-フェニルブチル)-4-ヒドロキシピペリジン

参考例21で得た、5-ブromo-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルブチロニトリル(10.0 g)をアセトニトリル(100 ml)に溶解し、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン(7.6 g)、炭酸カリウム(12.4 g)、ヨウ化カリウム(0.5 g)を加えた。反応液を65℃にて24時間攪拌し

た。反応液に冷水に注ぎ酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(1:1)にて溶出した。得られた油状物をヘキサンにて結晶化し標題化合物(10.9 g)を得た。

融点 135-136 °C

【0062】参考例 23

1-アミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンタン
参考例22で得た、4-(4-クロロフェニル)-1-(4-シアノ-4
-(4-フルオロフェニル)-4-フェニルブチル)-4-ヒドロキシ
ピペリジン(10 g)を10%-アンモニア-エタノール溶液
(150 ml)に溶解し、ラネーコバルト触媒(15 g)を加え
た。反応液を20気圧の水素下、50°Cで4時間攪拌した。
触媒をろ過にて除き、ろ液を濃縮した。残さをイソプロ
ピルエーテルにて結晶化し、標題化合物(7.9 g)を得
た。

融点 94-96 °C

【0063】参考例 24

フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピ
ペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチ
ル]カルバメート

参考例23で得た、1-アミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4
-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェ
ニルペンタン(4.7 g)をTHF(100 ml)に溶解し、トリエ
チルアミン(0.7 ml)、クロロ炭酸フェニル(1.3 ml)を室
温にて加え3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希
釈後、飽和重曹水で洗浄した。有機層を飽和食塩水にて
洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグ
ラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン(4:1)にて溶出し
た。得られた油状物をイソプロピルエーテルにて結晶化
し標題化合物(3.1 g)を得た。

融点 142-144 °C

【0064】参考例 25

(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-
イル)シアニド
ジベンゾスベリルクロリド(22.9 g)をトルエン(250 ml)
に溶解し、シアン化銅(10.5 g)を加え還流下3時間攪拌
した。室温に冷却後、不溶物をろ過にて除き、ろ液を減
圧下濃縮した。残さを酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水
にて洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲ
ルクロマトグラフィーに付し酢酸エチルにて溶出後、減
圧下溶媒を留去し、ヘキサンにて結晶化することにより
標題化合物(13.8 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.17-3.41 (4H, m), 5.48 (1H,
s), 7.14-7.28 (6H, m), 7.45-7.28 (2H, m).

【0065】参考例 26

3-(5-シアノ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロ
ヘプテン-5-イル)プロピオン酸エチル

参考例25で得た、(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シ

クロヘプテン-5-イル)シアニド(14.3 g)をイソプロピル
アルコール(150 ml)に溶解し、アクリル酸エチル(9.2 m
l)、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(1.5 ml)
を加え、還流下16時間反応した。減圧下溶媒を留去し、
残さを酢酸エチルで希釈後、1規定塩酸、飽和食塩水に
て洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲル
クロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(9:1)に
て溶出し、油状物として標題化合物(25.5 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.18 (3H, t, J=7.1Hz), 2.26-2.3
5 (2H, m), 2.76-2.85 (2H, m), 2.94-3.10 (2H, m), 3.
32-3.51 (2H, m), 4.01 (2H, q, J=7.1Hz), 7.12-7.29
(6H, m), 7.92-8.00 (2H, m).

【0066】参考例 27

(5-(3-ヒドロキシプロピル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベン
ゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)シアニド

参考例26で得た、3-(5-シアノ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベ
ンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)プロピオン酸エチル
(16.7 g)をTHF(150 ml)に溶解し、0°Cにて水素化ホウ素
リチウム(1.4 g)を加え、室温にて16時間攪拌した。反
応液を0°Cに冷却し、1規定塩酸にて過剰の水素化ホウ素
リチウムを分解後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を
飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さ
をシリカゲルクロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸
エチル(7:3)にて溶出し、油状物として標題化合物(14
g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.41-1.58 (2H, m), 1.98 (1H, b
r), 2.42-2.62 (2H, m), 2.96-3.09 (2H, m), 3.30-3.47
(2H, m), 3.57 (2H, t, J=6.2Hz), 7.05-7.28 (6H, m),
7.91-8.00 (2H, m).

【0067】参考例 28

(5-(3-プロモプロピル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ
[a,d]シクロヘプテン-5-イル)シアニド

参考例27で得た、(5-(3-ヒドロキシプロピル)-10,11-ジ
ヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)シア
ニド(13.8 g)をアセトニトリル(25 ml)に溶解し、トリ
フェニルホスフィン(13.8 g)と臭素(2.6 ml)の混合物の
アセトニトリル溶液(50 ml)に加えた。室温にて1時間攪
拌後、反応液を濃縮し、残さをエーテルで希釈後、不溶
物をろ過にて除いた。ろ液を濃縮し、残さをシリカゲル
クロマトグラフィーに付しヘキサン-酢酸エチル(4:1)に
て溶出し、油状物として標題化合物(16 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.73-1.88 (2H, m), 2.47-2.60 (2
H, m), 2.94-3.12 (2H, m), 3.28-3.49 (4H, m), 7.11-
7.28 (6H, m), 7.89-7.99 (2H, m).

【0068】参考例 29

(5-(3-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジ
ノ)プロピル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロ
ヘプテン-5-イル)シアニド

参考例28で得た、(5-(3-プロモプロピル)-10,11-ジヒド
ロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)シアニド

(16 g) をアセトニトリル(150 ml) に溶解し、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン(12 g)、炭酸カリウム(13.1 g)、ヨウ化カリウム(0.8 g) を加えた。反応液を65℃にて32時間攪拌後、室温に冷却後冷水に注ぎ酢酸エチル-THF(9:1)にて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチルにて溶出した。得られた油状物を酢酸エチル-エーテルにて結晶化し標題化合物(17.1 g)を得た。

融点127-129℃

【0069】 参考例30

1-(3-(5-(アミノメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)プロピル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン

参考例29で得た、(5-(3-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)シアニド(16.4 g)を10%-アンモニア-エタノール溶液(160 ml)に溶解し、ラネーコバルト触媒(25 g)を加えた。反応液を20気圧の水素下、50℃で3時間攪拌した。触媒をろ過にて除き、ろ液を減圧下濃縮し、非晶状の粉末として標題化合物(16.6 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.08-1.63 (7H, m), 1.87-2.23 (8H, m), 2.63-2.75 (2H, m), 3.00 (4H, s), 3.30 (2H, s), 7.02-7.16 (4H, m), 7.20-7.34 (4H, m), 7.39 (2H, d, J=8.4Hz), 7.57 (2H, d, J=8.0Hz).

【0070】 参考例31

N-(5-(3-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)メチル)アセトアミド

参考例30で得た、1-(3-(5-(アミノメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)プロピル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン(0.47 g)をTHF(5 ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.14 ml)、アセチルクロリド(0.07 ml)を室温にて加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈後、飽和重曹水で洗浄した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-メタノール(7:3)にて溶出し、得られた油状物を酢酸エチル-エーテルにて結晶化し標題化合物(0.42 g)を得た。

融点152-153℃

【0071】 参考例32

フェニル N-(5-(3-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)メチル)カルバメート

参考例30で得た、1-(3-(5-(アミノメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)プロピル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン(1.8 g)をTHF(120 ml)に溶解し、トリエチルアミン(1.7

ml)、クロロ炭酸フェニル(3.2 ml)を室温にて加え1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈後、飽和重曹水で洗浄した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-メタノール(19:1)にて溶出し、非晶状の粉末として標題化合物(16 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.09-1.26 (2H, m), 1.55-1.62 (2H, m), 1.72 (1H, br), 1.93-2.07 (2H, m), 2.10-2.36 (6H, m), 2.41-2.59 (2H, m), 3.07 (4H, s), 4.02 (2H, d, J=5.9Hz), 4.70-4.81 (1H, m), 6.91 (2H, d, J=7.3Hz), 7.05-7.41 (13H, m), 7.65 (2H, d, J=8.0Hz).

【0072】 参考例33

1-(5-(3-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)メチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア

参考例30で得た、1-(3-(5-(アミノメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)プロピル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン(0.59 g)を用い、参考例9と同様の方法にて標題化合物(0.43 g)を得た。

融点148-150℃ (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-エーテル)

【0073】 参考例34

1-(5-(3-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)メチル)-3-(1-(イソニコチノイル)ピペリジン)ウレア 2塩酸塩

参考例30で得た、1-(3-(5-(アミノメチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)プロピル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン(0.59 g)を用い、参考例9と同様の方法にて1-(5-(3-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)プロピル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)メチル)-3-(1-(イソニコチノイル)ピペリジン)ウレアを非晶状の粉末を得た。次いで、塩酸塩として標題化合物(0.30 g)を非晶状の粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.95-1.26 (4H, m), 1.56-1.67 (2H, m), 1.70-2.08 (5H, m), 2.12-2.27 (6H, m), 2.45-2.57 (2H, m), 2.76-3.12 (6H, m), 3.48-3.72 (2H, m), 3.85-3.93 (3H, m), 4.05-4.14 (1H, m), 4.43-4.53 (1H, m), 7.03-7.32 (10H, m), 7.40 (2H, d, J=8.8Hz), 7.60 (2H, d, J=8.0Hz), 8.83-8.66 (2H, m).

【0074】 参考例35

N-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-9H-キサンテン-9-カルボキサミド

キサンテン-9-カルボン酸(11.3 g)をDMF(150 ml)に溶解し、4-アミノ-1-ベンジルピペリジン(9.5 g)、トリエチルアミン(14 ml)、シアノリン酸ジエチル(7.5 ml)を0℃にて加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を冷水に注ぎ、析出物をろ取した。再びTHFに溶解し、無水硫酸ナ

トリウムにて乾燥後、シリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-THF (9:1)にて溶出した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶性残さをヘキサンにて洗浄して標題化合物(15.2 g)を得た。

融点 213-214 °C

【 0 0 7 5 】 参考例 3 6

N-(4-ピペリジル)-9H-キサンテン-9-カルボキサミド

参考例35で得た、N-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-9H-キサンテン-9-カルボキサミド(0.8 g)をTHF(10 ml)に溶解し、クロロギ酸1-クロロエチル(0.26 ml)を室温にて加え、30分間還流した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶性残さを再びメタノール(10 ml)に溶解し、3時間還流した。0°Cに冷却後、1規定水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とし、酢酸エチル-THFにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた結晶性残さを酢酸エチルにて洗浄して標題化合物(0.53 g)を得た。

融点 252-255 °C

【 0 0 7 6 】 参考例 3 7

N-(1-イソニコチノイル-4-ピペリジル)-9H-キサンテン-9-カルボキサミド

参考例36で得た、N-(4-ピペリジル)-9H-キサンテン-9-カルボキサミド(0.93g)をDMF(25 ml)に溶解し、トリエチルアミン(1.26 ml)、イソニコチノイルクロリド塩酸塩(0.64 g)を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を純水にて希釈後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトに付し酢酸エチル-メタノール(9:1)にて溶出した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶性残渣を酢酸エチル-エーテル(2:1)にて洗浄し、標題化合物(0.67 g)を得た。

融点 248-249 °C

【 0 0 7 7 】 参考例 3 8

N-(1-(2-メチル-1-プロペン-3-イル)-4-ピペリジル)-9H-キサンテン-9-カルボキサミド

参考例36で得た、N-(4-ピペリジル)-9H-キサンテン-9-カルボキサミド(0.93g)をDMF(25 ml)に溶解し、炭酸カリウム(0.93 g)、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン(0.29 ml)、ヨウ化カリウム(0.05 g)を室温にて加え、3時間攪拌した。反応液を純水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトに付し酢酸エチルにて溶出した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶性残渣を酢酸エチル-エーテル(1:1)にて洗浄し、標題化合物(0.75 g)を得た。

融点 174-176 °C

【 0 0 7 8 】 参考例 3 9

1-ベンジル-1-メチル-4-((9H-キサンテン-9-イルカルボ

ニル)アミノ)ピペリジニウム ヨージド

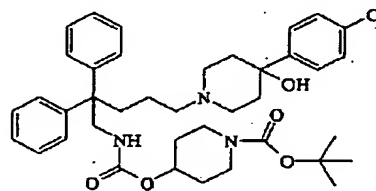
参考例35で得た、N-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-9H-キサンテン-9-カルボキサミド(0.80 g)をTHF(25 ml)に60°Cにて溶解し、ヨウ化メチル(0.25 ml)を加え、同温にて1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、標題化合物(0.37 g)を得た。

融点 156-158 °C

【 0 0 7 9 】 実施例 1

1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)カルバメート

【化 4 9】



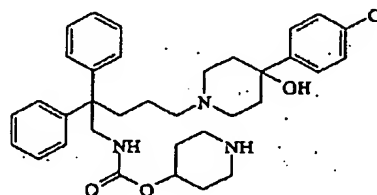
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン(3.02 g)をDMF(30ml)に溶解し1,1'-カルボニルジイミダゾール(2.92 g)を加え5時間攪拌した。反応液に1-アミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2,2-ジフェニルペンタン(6.74 g)を加え、室温にてさらに16時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルにて希釈後、飽和食塩水にて洗浄した。減圧下溶媒を留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチルにて溶出し、非晶状の粉末として標題化合物(2.83 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.47 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.58-1.89 (6H, m), 1.96-2.13 (4H, m), 2.23-2.37 (4H, m), 2.65 (2H, brd, J=7.4Hz), 3.03-3.18 (2H, m), 3.56-3.75 (2H, m), 3.92 (2H, d, J=6.0Hz), 4.33-4.42 (1H, m), 4.64-4.79 (1H, m), 7.16-7.37 (12H, m), 7.42 (2H, d, J=8.4Hz).

【 0 0 8 0 】 実施例 2

ピペリジン-4-イル N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)カルバメート

【化 5 0】



実施例1で得た、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)カルバメート(2.00 g)を酢酸エチル(10 ml)に溶解し、

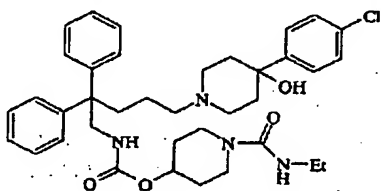
4 規定塩化水素酸-酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え、室温にて30分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル (50 ml) で希釈後、1 規定水酸化ナトリウム (50 ml) にて洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去して非晶状の粉末として標題化合物 (1.68 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21-1.52 (4H, m), 1.58-1.69 (2H, m), 1.77-1.89 (4H, m), 1.95-2.18 (4H, m), 2.22-2.38 (4H, m), 2.54-2.72 (4H, m), 2.92-3.05 (2H, m), 3.92 (2H, d, J=6.2Hz), 4.35-4.44 (1H, m), 4.53-4.72 (1H, m), 7.16-7.37 (12H, m), 7.42 (2H, d, J=8.4Hz) .

【0081】実施例3

1- (N-エチルカルバモイル) ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート

【化51】



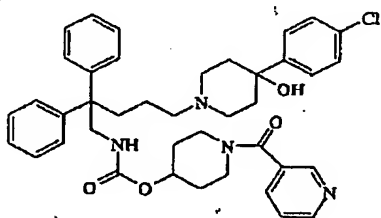
実施例2で得た、ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート (0.45 g) をTHF (10 ml) に溶解し、イソシアン酸エチル (63 μl) を加え、室温にて16時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルにて希釈後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-メタノール (4:1) にて溶出し、非晶状の粉末として標題化合物 (0.35 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 3H, t, J=7.0Hz), 1.22-1.88 (12H, m), 2.03-2.22 (4H, m), 2.30-2.53 (4H, m), 2.64-2.81 (2H, m), 3.02-3.30 (4H, m), 3.49-3.67 (2H, m), 3.92 (2H, d, J=6.0Hz), 4.34-4.53 (2H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 7.15-7.37 (12H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8Hz) .

【0082】実施例4

1- (ニコチノイル) ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート

【化52】



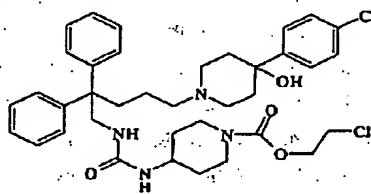
実施例2で得た、ピペリジン-4-イル N- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) カルバメート (0.45 g) とトリエチルアミン (0.26 ml) をTHF (15 ml) に溶解し、ニコチン酸クロリド塩酸塩 (0.16 g) を加え室温にて3時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルにて希釈後、1 規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-メタノール (7:3) にて溶出し、非晶状の粉末として標題化合物 (0.42 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.39 (4H, m), 1.42-2.17 (10H, m), 2.24-2.41 (4H, m), 2.57-2.71 (2H, m), 3.16-3.64 (2H, m), 3.93 (2H, d, J=6.1Hz), 4.01 (1H, br), 4.37 (1H, br), 4.87 (1H, br), 7.15-7.45 (15H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 8.60-8.66 (2H, m) .

【0083】実施例5-1

1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-クロロエチルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) ウレア

【化53】



1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (ピペリジン-4-イル) ウレア (2.88 g) とトリエチルアミン (0.84 ml) をTHF (50 ml) に溶解し、クロロ炭酸 2-クロロエチル (0.57 ml) を加え室温にて2時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルにて希釈後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-メタノール (4:1) にて溶出した。得られた油状物を酢酸エチル-ジエチルエーテルより結晶化し標題化合物 (2.32 g) を得た。

融点 223-226℃

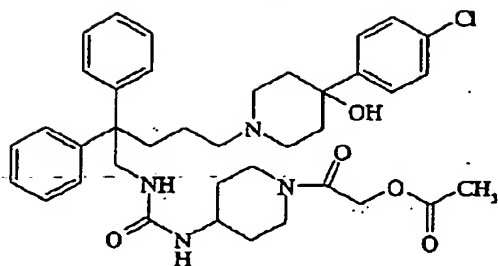
【0084】実施例5-1と同様にして5-2から5-5を合成した。

実施例5-2

1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (アセトキシアセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア

【化54】

59



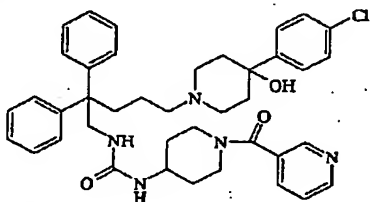
結晶化溶媒 酢酸エチル-エーテル

融点 168-172°C

【0085】実施例5-3

1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (ニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア

【化55】



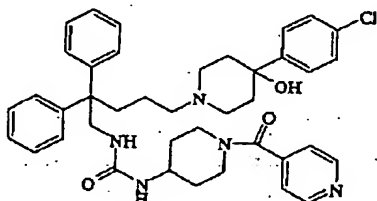
結晶化溶媒 酢酸エチル-エーテル

融点 196-198°C

【0086】実施例5-4

1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (イソニコチノイル) ピペリジン-4-イル) ウレア

【化56】



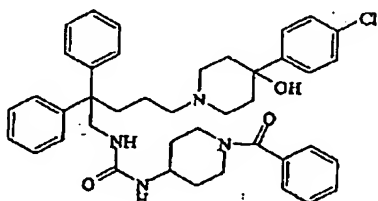
結晶化溶媒 エーテル-IPE

融点 174-176°C

【0087】実施例5-5

1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ウレア

【化57】



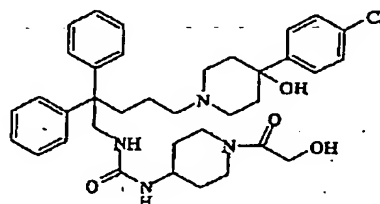
結晶化溶媒 エーテル

融点 214-216°C

【0088】実施例6

60

1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア
【化58】



10

実施例5-2で得た、1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (アセトキシアセチル) ピペリジン-4-イル) ウレア (0.39 g) をメタノール (3 ml) に溶解し1規定水酸化ナトリウム (1 ml) を加え室温にて3時間撹拌した。

得られた溶液を酢酸エチルにて希釈後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-メタノール (7:3) にて溶出し標題

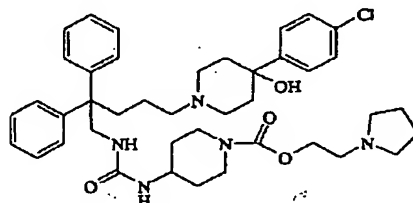
20 化合物 (0.19 g) を非晶状の粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02-1.39 (4H, m), 1.61-2.17 (10H, m), 2.22-2.39 (4H, m), 2.57-2.84 (3H, m), 2.91-3.06 (1H, m), 3.37-3.57 (2H, m), 3.64 (1H, br), 3.82-4.07 (4H, m), 4.11 (2H, s), 4.43 (1H, brd, J=13.4Hz), 7.13-7.47 (14H, m).

【0089】実施例7

1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3- (1- (2-ピロリジン-1-イル) エチルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) ウレア

【化59】



40 実施例5-1で得た、1- (5- (4- (4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペリジノ) -2,2-ジフェニルペンチル) -3-

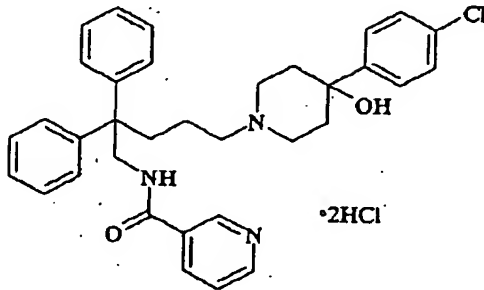
(1- (2-クロロエチルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) ウレア (0.51 g) をDMF (5 ml) に溶解しヨウ化ナトリウム (0.01g) 存在下ピロリジン (0.25 ml) を加え、60°Cにて48時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルにて希釈後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-メタノール (7:3) にて溶出した。得られた油状物をジエチルエーテル-IPEより結晶化し標題化合物 (0.24 g) を得た。

融点 169-172℃

【0090】実施例8-1

N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)ニコチンアミド 2塩酸塩

【化60】



1-アミノ-5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンタン (0.67 g) とトリエチルアミン (0.42 ml) を THF (10 ml) に溶解し、ニコチン酸クロリド塩酸塩 (0.30 g) を加え室温にて16時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルにて希釈後、1規定水酸化ナトリウム、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-メタノール (7:3) にて溶出した。得られた油状物を4規定塩化水素-酢酸エチル溶液にて処理し標題化合物 (0.57 g) を得た。

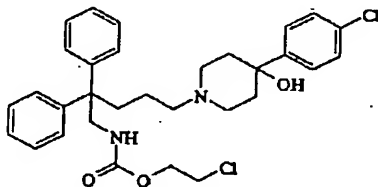
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32-1.47 (2H, m), 1.60-1.72 (2H, m), 1.95-2.24 (5H, m), 2.34-2.58 (4H, m), 2.67-2.82 (2H, m), 4.20 (2H, d, J=5.9Hz), 5.85 (1H, br), 7.14-7.42 (15H, m), 7.90-7.98 (1H, m), 8.62-8.69 (2H, m).

【0091】実施例8-1と同様にして8-2を合成した。

実施例8-2

2-クロロエチル (5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチルアミノ) カルバメート

【化61】



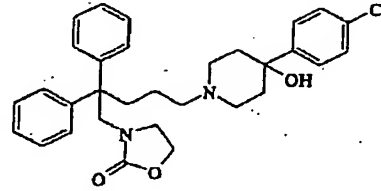
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.38 (2H, m), 1.57-1.79 (2H, m), 2.00-2.38 (9H, m), 2.60-2.77 (2H, m), 3.60 (2H, t, J=5.6Hz), 3.94 (2H, d, J=5.9Hz), 4.25 (2H, t, J=5.6Hz), 4.50-4.62 (1H, m), 7.13-7.38 (12H, m), 7.43 (2H, d, J=8.6Hz).

【0092】実施例9

1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリ

ジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)-4,5-ジヒドロ-2-オキサゾロン

【化62】



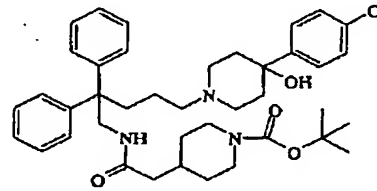
10 実施例8-2で得た、2-クロロエチル (5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチルアミノ) カルバメート (0.56 g) を THF (10 ml) に溶解し、t-ブトキシカルリウム (0.22 g) を加え室温にて1時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルにて希釈後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチルにて溶出した。得られた油状物をジエチルエーテルより結晶化し標題化合物 (0.33 g) を得た。

20 融点 210-212℃

【0093】実施例10-1

2-(1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)アセタミド

【化63】



2-[1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]酢酸 (0.60 g) の THF 溶液 (6 ml) にトリエチルアミン (0.31 ml) を加え、-10℃まで冷却し、ピバロイルクロリド (0.28 ml) の THF 溶液 (2 ml) を滴下した。反応液を0℃で20分攪拌後、-10℃に冷却し、1-アミノ-5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンタン (1.0 g) の THF 溶液 (4 ml) を滴下した。反応液を0℃で30分攪拌後、酢酸エチルを加え、飽和重曹水さらに水で洗った。有機層は乾燥後、減圧下濃縮し、アルミナカラムにかけて、酢酸エチル/ヘキサン (1:1) で溶出させて標題化合物 (1.18 g) を非晶状の粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.85-1.74 (11H, m), 1.44 (9H, s), 1.76-2.14 (5H, m), 2.20-2.38 (4H, m), 2.54-2.74 (4H, m), 3.90-4.20 (4H, m), 4.94-5.06 (1H, m), 7.10-7.45 (14H, m).

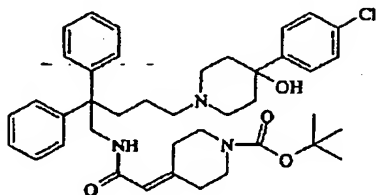
実施例10-1と同様にして10-2を合成した。

【0094】実施例10-2

2-(1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)

63

ン) -N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル) アセタミド
【化 6 4】

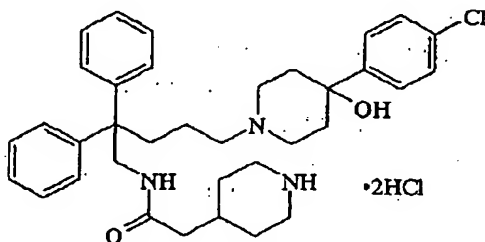


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08-1.40 (2H, m), 1.46 (9 H, s), 1.56-2.40 (13H, m), 2.56-2.86 (4H, m), 3.32-3.50 (4H, m), 3.98-4.10 (2H, m), 4.92-5.04 (1H, m), 5.39 (1H, s), 7.15-7.45 (14H, m).

【0095】実施例11-1

N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)-2-(ピペリジン-4-イル) アセタミド 2塩酸塩

【化 6 5】



2-(1-(*t*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) -N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル) アセタミド (0.30 g) のエタノール溶液 (5 ml) に4規定塩化水素-エタノール溶液 (2 ml) を加え、40℃にて10分撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、標題化合物 (0.25 g) を非晶状の粉末として得た。

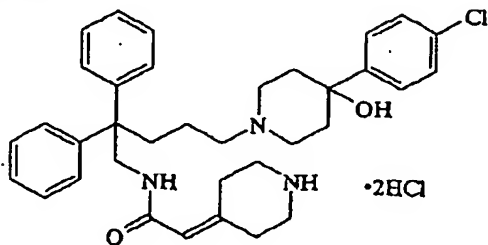
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.8-1.4 (4H, m), 1.4-2.8 (13 H, m), 2.2-2.4 (4H, m), 2.4-2.7 (4H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.99 (2H, d), 4.9-5.1 (1H, m), 7.1-7.5 (14H, m).

実施例11-1と同様にして11-2を合成した。

【0096】実施例11-2

N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2,2-ジフェニルペンチル)-2-(ピペリジン-4-イリデン) アセタミド 2塩酸塩

【化 6 6】



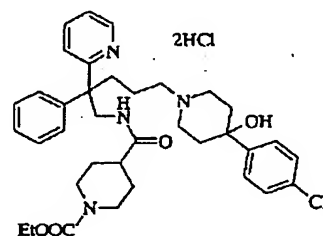
64

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.2-1.4 (2H, m), 1.5-1.8 (2 H, m), 1.9-2.5 (12H, m), 2.5-2.9 (8H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 4.9-5.1 (1H, m), 5.33 (1H, s), 7.1-7.5 (14H, m).

-【0097】実施例12-1

N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-1-(エトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボキサミド 2塩酸塩

【化 6 7】



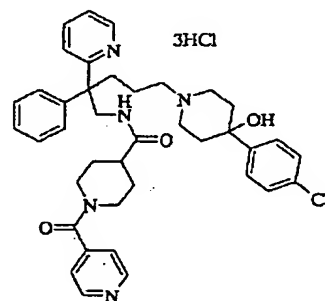
5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチルアミン(0.45 g)をDMF (5 ml)に溶解し、1-エトキシカルボニル-4-ピペリジンカルボン酸(0.20 g)、トリエチルアミン(0.28 ml)、シアノリン酸ジエチル(0.14 ml)を0℃にて加え、室温にて1時間撹拌した。反応液を冷水に注ぎ、析出物をろ取した。再びに酢酸エチル溶解後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトに付し酢酸エチル-メタノール(4:1)にて溶出した。減圧下溶媒を留去後、塩酸塩とし酢酸エチルより結晶化して標題化合物(0.44 g)を得た。

融点143-145℃

【0098】実施例12-2

N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-1-(イソニコチノイル) ピペリジン-4-カルボキサミド 3塩酸塩

【化 6 8】



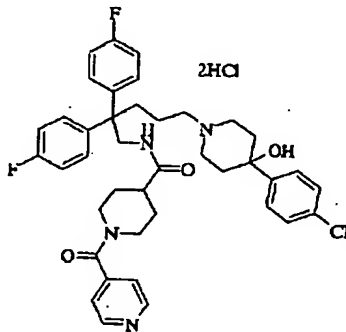
5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチルアミン(0.45 g)を用い、実施例12-1と同様の方法にて非晶状の粉末として標題化合物(0.45 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-2.03 (10H, m), 2.12-2.62 (8H, m), 2.73-3.04 (4H, m), 3.47-3.95 (3H, m), 4.1 4-4.30 (1H, m), 4.40-4.62 (1H, m), 7.05-7.47 (13H,

m), 7.60-7.70 (1H, m), 8.57 (1H, d, J=4.4Hz), 8.66 (2H, d, J=5.9Hz).

【0099】実施例12-3

N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-1-(イソニコチノイル)ピペリジン-4-カルボキサミド 2塩酸塩
【化69】

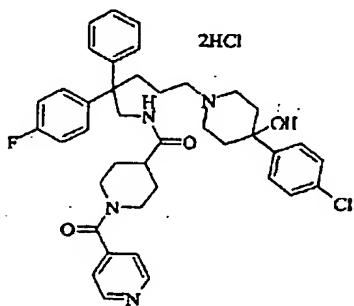


参考例16で得た、1-アミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンタン(0.49 g)を用い、実施例12-1と同様の方法にて標題化合物(0.70 g)を得た。

融点 160-162 °C

【0100】実施例12-4

N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-1-(イソニコチノイル)ピペリジン-4-カルボキサミド 2塩酸塩
【化70】



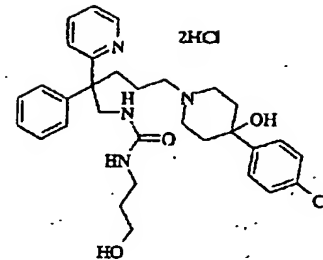
参考例23で得た、1-アミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンタン(0.47 g)を用い、実施例12-1と同様の方法にて非晶状の粉末として標題化合物(0.57 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.20-1.41 (2H, m), 1.49-2.23 (1 2H, m), 2.20-2.47 (4H, m), 2.63-3.06 (4H, m), 3.54 -3.65 (1H, m), 3.90-4.04 (2H, m), 4.57-4.63 (1H, m), 5.17 (1H, br), 7.00 (2H, t, J=8.3Hz), 7.11-7.35 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.8Hz), 8.66 (2H, d, J=5.8 Hz).

【0101】実施例13-1

1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア 2塩酸塩

【化71】

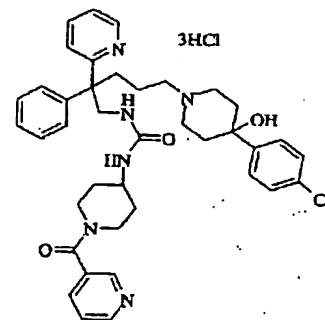


- 10 参考例11で得た、フェニル N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)カルバメート(0.57 g)をDMF(6 ml)に溶解し、3-ヒドロキシプロピルアミン(0.15 ml)、炭酸カリウム(0.28 g)を室温にて加え、3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトに付し酢酸エチル-メタノール(7:3)にて溶出した。減圧下溶媒を留去後、残渣をTHFに溶解し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。塩酸塩とし非晶状の粉末として標題化合物(0.42 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.30-1.57 (4H, m), 1.63-1.85 (3 H, m), 2.10-2.37 (4H, m), 2.43-2.63 (4H, m), 2.78-2.93 (2H, m), 3.17-3.26 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 3.85-4.13 (2H, m), 4.78 (1H, br), 5.38 (1H, br), 7.05-7.37 (9H, m), 7.44 (2H, d, J=8.0Hz), 7.53-7.62 (1H, m), 8.51-8.56 (1H, m).

【0102】実施例13-2

- 1-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(1-(ニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア 3塩酸塩
【化72】



参考例11で得た、フェニル N-(5-(4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ)-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)カルバメート(0.57 g)を用い、実施例13-1と同様の方法にて非晶状の粉末として標題化合物(0.38 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.05-1.57 (4H, m), 1.62-1.75 (2 H, m), 1.80-2.35 (9H, m), 2.40-2.78 (4H, m), 2.82 (2H, br), 3.03 (2H, br), 3.76 (2H, br), 3.95 (2H,

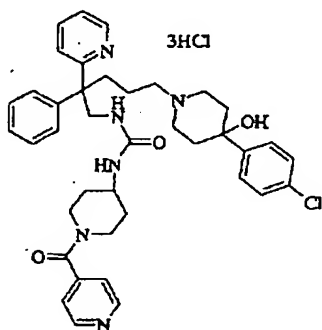
67

d, $J=6.2\text{Hz}$), 4.55 (2H, br), 5.47 (1H, br), 7.07-7.46 (12H, m), 7.59 (1H, dt $J=1.8, 7.7\text{Hz}$), 7.73 (1H, td, $J=1.8, 7.7\text{Hz}$), 8.53-8.57 (1H, m), 8.61-8.65 (2H, m).

〔0103〕実施例13-3

1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル)-3-(1-(イソニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア 3塩酸塩

〔化73〕



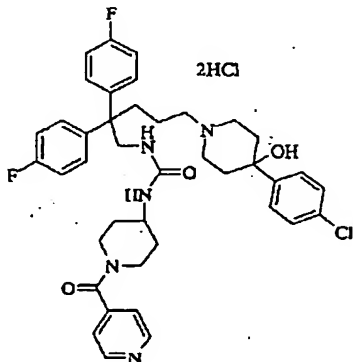
参考例11で得た、フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-フェニル-2-(2-ピリジル)ペンチル]カルバメート(0.57 g)を用い、実施例13-1と同様の方法にて非晶状の粉末として標題化合物(0.52 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.10-1.45 (4H, m), 1.55-1.97 (4H, m), 2.04-2.28 (4H, m), 2.37-3.56 (4H, m), 2.72-3.15 (4H, m), 3.64-3.75 (1H, m), 3.91-3.98 (2H, m), 4.42-4.57 (2H, m), 4.68 (1H, br), 5.47 (1H, br), 7.08-7.32 (11H, m), 7.43 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.62 (1H, dt, $J=1.8, 7.8\text{Hz}$), 8.50-8.55 (1H, m), 8.67 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$).

〔0104〕実施例13-4

1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(1-(イソニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア 2塩酸塩

〔化74〕



参考例17で得た、フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル]カルバメート(0.60 g)を用い、実施例

68

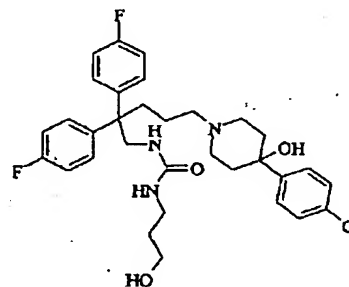
13-1と同様の方法にて非晶状の粉末として標題化合物(0.72 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.03-1.42 (4H, m), 1.63-1.97 (4H, m), 2.03-2.38 (4H, m), 2.41-2.80 (4H, m), 2.76-3.10 (4H, m), 3.42-3.58 (1H, m), 3.66-3.88 (4H, m), 4.43-4.62 (3H, m), 6.93 (4H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.10-7.23 (6H, m), 7.29 (2H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.65 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$).

〔0105〕実施例13-5

10 1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア

〔化75〕



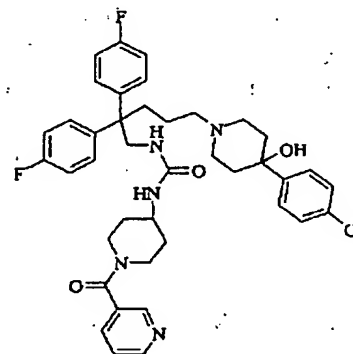
参考例17で得た、フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル]カルバメート(0.60 g)を用い、実施例13-1と同様の方法にて標題化合物(0.31 g)を得た。

融点 128-131 °C

〔0106〕実施例13-6

1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)-3-(1-(ニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア

〔化76〕



参考例17で得たフェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル]カルバメート(0.60 g)を用い、実施例13-1と同様の方法にて標題化合物(0.60 g)を得た。

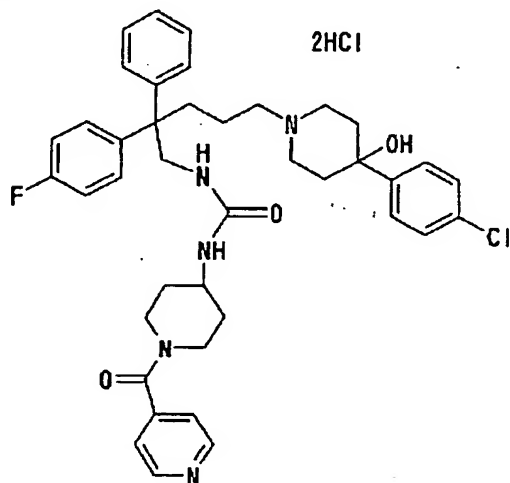
融点 185-188 °C

〔0107〕実施例13-7

1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-

69

-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(1-(イソニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア 2塩酸塩
【化77】

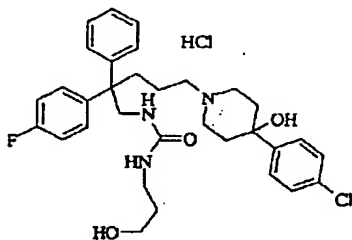


参考例24で得た、フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル]カルバメート(0.59 g)を用い、実施例13-1と同様の方法にて非晶状の粉末として標題化合物(0.71 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.05-1.43 (4H, m), 1.63-1.95 (4H, m), 2.12-2.78 (8H, m), 2.82-3.15 (4H, br), 3.42-3.58 (1H, m), 3.73 (2H, br), 3.89 (2H, d, J=6.0Hz), 4.38-4.55 (1H, m), 4.63 (2H, br), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 7.12-7.37 (11H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8Hz), 8.65 (2H, d, J=6.0Hz).

【0108】実施例13-8

1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)ウレア 塩酸塩
【化78】



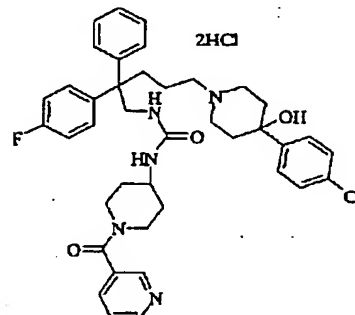
参考例24で得た、フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル]カルバメート(0.59 g)を用い、実施例13-1と同様の方法にて非晶状の粉末として標題化合物(0.43 g)を得た。

70

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.27 (2H, br), 1.51-1.86 (6H, m), 1.98-2.18 (4H, m), 2.30-2.43 (4H, m), 2.64-2.75 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=5.5Hz), 3.91 (2H, d, J=5.9Hz), 4.13 (1H, br), 4.40-4.47 (1H, m), 6.98 (2H, d, J=8.6Hz), 7.11-7.35 (9H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8Hz).

【0109】実施例13-9

1-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)-3-(1-(ニコチノイル)ピペリジン-4-イル)ウレア 2塩酸塩
【化79】

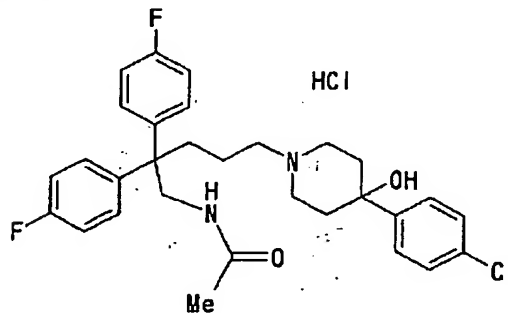


参考例24で得た、フェニル N-[5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル]カルバメート(0.59 g)を用い、実施例13-1と同様の方法にて非晶状の粉末として標題化合物(0.34 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.33 (4H, br), 1.63-1.78 (2H, m), 1.81-2.02 (3H, m), 2.05-2.36 (4H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.73-2.87 (2H, m), 3.00 (2H, br), 3.74 (2H, br), 3.87 (2H, d, J=6.1Hz), 4.29-4.68 (3H, m), 6.97 (2H, d, J=8.6Hz), 7.10-7.35 (11H, m), 7.45 (2H, d, J=8.7Hz), 8.66 (2H, d, J=6.0Hz).

【0110】実施例14

N-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2,2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンチル)アセトアミド 塩酸塩
【化80】



参考例16で得た、1-アミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2,2-ビス(4-フルオロフェニル)ペンタン(0.49 g)をTHF(5 ml)に溶解し、トリエチル

71

アミン(0.14 ml)、アセチルクロリド(0.07 ml)を室温にて加え1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈後、飽和重曹水で洗浄した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトに付し酢酸エチル-メタノール(9:1)にて溶出し、減圧下溶媒を留去後、塩酸塩とし非晶状の粉末として標題化合物(0.36 g)を得た。
¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.19-1.35 (2H, m), 1.63-1.78 (3H, m), 1.87 (3H, s), 1.95-2.13 (4H, m), 2.24-2.38 (4H, m), 2.58-2.69 (2H, m) 3.95 (2H, d, J=6.0Hz), 4.89-4.99 (1H, m), 7.01 (4H, t, J=8.7Hz), 7.11-7.19 (4H, m), 7.24 (2H, d, J=8.0Hz), 7.43 (2H, d, J=9.2Hz).

【0111】実施例15

N-(5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンチル)アセトアミド 塩酸塩

【化81】

製剤例1

- (1) 実施例5-3の化合物
- (2) 乳糖
- (3) コーンスターチ
- (4) ゼラチン
- (5) ステアリン酸マグネシウム

実施例5-3で得られた化合物10.0gと乳糖60.0gおよびコーンスターチ35.0gの混合物を10重量%ゼラチン水溶液30ml(ゼラチンとして3.0g)を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0gと混合し、圧縮した。得

製剤例2

- (1) 実施例5-3の化合物
- (2) 乳糖
- (3) コーンスターチ
- (4) 可溶性デンプン
- (5) ステアリン酸マグネシウム

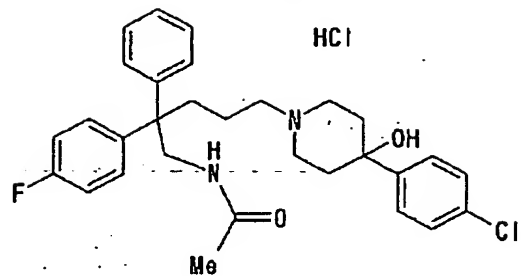
実施例5-3で得られた化合物10.0gとステアリン酸マグネシウム3.0gを可溶性デンプンの水溶液70ml(可溶性デンプンとして7.0g)で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70.0gおよびコーンスターチ50.0gと混合した。混合物を圧縮して1000錠の錠剤を得た。

【0114】実験例1

ヒトMIP-1α/RANTES受容体発現CHO細胞(CHO(CCR)細胞)を用いた¹²⁵I-RANTES結合阻害活性の測定

96ウェルマイクロプレート(CulturPlate, Packard Instrument Company, Meriden, CT, USA)にCHO(CCR)細胞を5×10⁴/100μl/well

72



参考例23で得た、1-アミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルペンタン(0.47 g)を用い、実施例14と同様の方法にて非晶状の粉末として標題化合物(0.38 g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.18-1.37 (2H, m), 1.60-1.73 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.95-2.13 (4H, m), 2.22-2.40 (5H, m), 2.58-2.70 (2H, m) 3.95 (2H, d, J=5.7Hz), 4.97-5.05 (1H, m), 6.99 (2H, t, J=8.6Hz), 7.14-7.36 (9H, m), 7.42 (2H, d, J=8.8Hz).

【0112】

- 10.0g
- 60.0g
- 35.0g
- 3.0g
- 2.0g

られた中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルグおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施した錠剤をミツロウで鋳出して1000錠のコート錠を得た。

【0113】

- 10.0g
- 70.0g
- 50.0g
- 7.0g
- 2.0g

1でまき24時間培養した。培地を除いた後、35μl/wellのDMEM/0.5%BSA、ついでDMEM/0.5%BSAで希釈した被験化合物を5μl/well、さらに10μl/wellの¹²⁵I-RANTES(終濃度20.0pM)を順次添加し、室温で40分間インキュベートした。その後200μl/wellのPBSで2回洗浄し、25μl/wellのエタノールを添加して撹拌した。さらに200μl/wellのシンチレーター(MicroScint-20, Packard Instrument Company)を添加して撹拌した後、細胞に結合した¹²⁵I-RANTESの放射活性をTopCount(Packard Instrument Company)で測定した。被験化合物を添加しない場合の結合量を100%、ベクタ

73
 ープラスミド pAKKO-111H をトランスフェクトした CHO 細胞 (mock transfectants) への結合量を 0% とし、 125 I-RANTES の結合を 50% 阻害する濃度 (IC_{50} 値) を求めた。その結

果を表 1 に示した。

[0115]

[表 1]

化合物番号	ヒト RANTES 受容体拮抗作用
	IC_{50} (μ M)
実施例 2	0.02
実施例 5-3	0.04
実施例 5-4	0.02
実施例 7	0.01
実施例 11-2	0.02

[0116] 実験例 2

ラット腹腔マクロファージを用いた 125 I-ヒト RANTES の結合阻害活性の測定

MIP-1 α /RANTES レセプターアンタゴニストのラット細胞に対する作用を調べるために、ラット腹腔マクロファージに対する 125 I-ヒト RANTES の結合アッセイを行った。ラット腹腔マクロファージは、雌性 Wistar ラット (7~10 週齢) にチオグリコレート培地を腹腔内投与し、3~4 日後に腹腔内に浸出した細胞を生理食塩水で洗浄して回収することにより調製した。ラット腹腔マクロファージを約 5×10^6 /ml となるように結合バッファーに懸濁し、96 ウェルフィルタープレートにまき、被験化合物および 125 I-RANTES (DuPont Company, Wilmington, DE, USA) を添加し、室温で 30 分間反応させた。その後、洗浄バッファーで洗浄し、細胞に結合した 125 I-RANTES の放射活性を γ カウンターで測定した。被験化合物を添加しない場合の結合量を 100%、大過剰の非標識ヒト RANTES (PeproTech, Rocky Hill, NJ, USA) を添加した場合の結合量を 0% とし、 125 I-RANTES の結合を 50% 阻害する濃度 (IC_{50} 値) を求めた。その結果を表 2 に示した。

[0117]

[表 2]

化合物番号	IC_{50} 値 (μ M)	
	ヒト ¹⁾	ラット ²⁾
実施例 12-3	0.12	0.055
実施例 12-4	0.038	0.069
実施例 13-7	0.081	0.16

¹⁾ ヒト MIP-1 α /RANTES 受容体発現 CHO 細胞に対する 125 I-RANTES の結合アッセイにより求めた

²⁾ ラット腹腔マクロファージに対する 125 I-ヒト RANTES の結合アッセイにより求めた。

[0118] 実験例 3

ラットアジュバント関節炎に対する抑制作用
 結核死菌 (*Mycobacterium butyricum*, Difco Laboratories, Detroit, MI, USA) を流動パラフィン (ナカライテスク、京都) に均一に懸濁し、その 250μ g/ 50μ l/rat を雄性 Lewis ラット (7 週齢) の足趾に皮内投与してアジュバント関節炎を惹起した。Day 14 にアジュバント非注射足の容積をラット後肢足趾浮腫容積測定装置 (7150 Plethysmometer, Ugo Basile (Valese, Italy)) で測定し、アジュバントを皮内投与する前の day 0 における足容積との差を足浮腫容積とした。被験化合物投与群の足浮腫容積を (A)、vehicle (水) 投与群の足浮腫容積を (B)、また、アジュバント非投与群すなわち正常ラットの day 14 および day 0 の足容積の差を (C) として、抑制率 (%) を以下のように算出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = \{1 - [(A) - (C)] \div [(B) - (C)]\} \times 100$$

被験化合物は day 0 より 10 mg/kg を毎日 1 回計 14 回皮下投与した。各群 6 匹で行った。その結果、被験化合物投与群ではアジュバント非注射足浮腫が抑制された (表 3)。

[0119]

[表 3]

ラットアジュバント関節炎	
化合物番号	抑制率 (%)
実施例 12-3	71
実施例 12-4	64
実施例 13-7	29

[0120]

【発明の効果】本発明は、アレルギー性疾患、ジフェニルメタン誘導体及びその薬学的に許容される塩を含有し

てなる製剤を提供する。該誘導体は、炎症性疾患などの予防・治療としての優れた MIP-1 α /RANTES 受容体拮抗作用を有する。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

F I

ABX

ABX

ACD

ACD

ADA

ADA

ADU

ADU

AED

AED

C07D211/62

C07D211/62

211/70

211/70

401/06

213

401/06

213

401/12

211

401/12

211

401/14

211

401/14

211

413/06

211

413/06

211

